

**REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE**

Union - Discipline - Travail

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

Année : 2013 – 2014

N°.....

**THESE**

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**AFFI Koffi Amon Hervé**

**ETUDE DESCRIPTIVE DES EVENEMENTS  
INDESIRABLES CLINIQUES DES  
COMBINAISONS THERAPEUTIQUES  
ANTIPALUDIQUES DANS LE TRAITEMENT  
PRESOMPTIF DU PALUDISME SIMPLE**

*Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2013*

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur MENAN Eby Ignace H., Professeur Titulaire  
**Directeur** : Monsieur KOUADIO Luc, Professeur Titulaire  
**Assesseurs** : Monsieur OGA Agbaya Stéphane, Professeur agrégé  
: Madame KOUASSI Agbessi Thérèse, Maître Assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN KlaAnglade
	Professeur KONE Moussa †

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1. PROFESSEURS TITULAIRES**

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN KlaAnglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

### **3. MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)**

M YOLOU Séri Fernand Chimie Générale

### **4. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### **5. MAITRES ASSISTANTS**

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	EZOULIN Miezan Jean Marc	Toxicologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
MM	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

### **6. ASSISTANTS**

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
Mme	AKARANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'DdeyAsher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire

Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE SawaAndre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
MM	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKoubet Aminata	Pharmacognosie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

## **7. IN MEMORIUM**

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOU M Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

#### **IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES**

##### **1. PROFESSEUR**

M	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
M	DIAINE Charles	Biophysique

##### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

##### **3. NON UNIVERSITAIRES**

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
	OKPEKON Aboua Timothée	Chimie Analytique, Chimie Générale.
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE  
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES**

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

**III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maitre-assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	SANGARE Mahawa	Assistant
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

#### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	MALAN KlaAnglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Maître de Conférences
Docteurs	AMIN N'cho Christophe	Maître Assistant
	BONY Nicaise François	Maître Assistant
	GBASSI K. Gildas	Maître Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE SawaAndre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

#### **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

#### **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante
	VANGA ABO Henriette	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. AKA-ANY Grah Armelle A.S. DALLY Labaléma N'GUESSAN Alain	Maître Assistant Assistante Assistant Assistant

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistant

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	ABROGOUA Danho Pascal KOUAKOU SIRANSY N'doua G. AMICHIA Attoumou M DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne IRIE N'GUESSAN Amenan G. KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Assistant Assistant Assistant Assistante Assistant Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Assistante

## **XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane EZOULIN Miézan Jean Marc SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aissata HOUNSA-ALLA Annita Emeline LEKADOU KORE Sylvie MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. YAO ATTIA Akissi Régine	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistante Assistante Assistante Assistante Assistant Assistante Assistante

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XV</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
 <b>PREMIERE PARTIE: REVUE DE LITTERATURE</b>	
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LEPALUDISME .....	5
CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES .....	24
CHAPITRE III : LES EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES DES CTA.....	34
 <b>DEUXIEME PARTIE: PARTIE EXPERIMENTALE</b>	
CHAPITRE I : METHODOLOGIE.....	44
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	51
CHAPITRE III: DISCUSSIONS .....	79
 <b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>90</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>100</b>

**LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>%</b>	: Pourcentage
<b>ADN</b>	: Adénosine Diphosphate Nucléotide
<b>AINS</b>	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMQ</b>	: Amodiaquine
<b>ATR</b>	: Arthémeter
<b>AS</b>	: Artésunate
<b>Cm<sup>3</sup></b>	: Centimètre cube
<b>CNOP</b>	: Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
<b>CTA</b>	: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
<b>DCI</b>	: Dénomination Commune Internationale
<b>DHA</b>	: Dihydroartémisinine
<b>DPM</b>	: Direction de la Pharmacie du Médicament
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EIC</b>	: Evénements Indésirables Cliniques
<b>F</b>	: Femme
<b>FS</b>	: Frottis Sanguin
<b>G</b>	: Gramme
<b>G6PD</b>	: Glucose 6 Phosphate Deshydrogenase
<b>GE</b>	: Goutte Epaisse
<b>H</b>	: Homme
<b>Hb</b>	: Taux d'Hémoglobine
<b>IRA</b>	: Insuffisance Rénale Aigue
<b>Kg</b>	: Kilogramme
<b>Lum</b>	: Luméfantrine
<b>Mg</b>	: Milligramme
<b>MII</b>	: Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
<b>n</b>	: Effectif
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>p</b>	: p-value
<b>PNL</b>	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
<b>PQP</b>	: Pipéraquline Phosphate

<b>PVE</b>	: Paludisme Viscérale Evolutif
<b>QBC</b>	: Quantitative Buffy Coat
<b>SP</b>	: Sufadoxine-Pyriméthamine
<b>TDR</b>	: Test de Diagnostic Rapide
<b>TMP</b>	: Triméthoprime
<b>TPI</b>	: Traitement Preventif Intermittent
<b>TPZ/ul</b>	: Trophozoïte/microlitre
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I</b>	: Répartition des patients selon l'âge
<b>Tableau II</b>	: Répartition des enfants de 0 à 15 ans
<b>Tableau III</b>	: Répartition des adultes $\geq 15$ ans
<b>Tableau IV</b>	: Répartition des enfants selon l'intervalle de poids
<b>Tableau V</b>	: Répartition des adultes selon l'intervalle de poids
<b>Tableau VI</b>	: Répartition des patients selon le statut professionnel
<b>Tableau VII</b>	: Répartition des adultes selon le niveau d'instruction
<b>Tableau VIII</b>	: Répartition des signes cliniques observés avant l'administration des CTA
<b>Tableau IX</b>	: Répartition des patients selon la CTA utilisée
<b>Tableau X</b>	: Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou générique
<b>Tableau XI</b>	: Répartition des patients selon le mode de délivrance des CTA
<b>Tableau XII</b>	: Répartition des patients selon le mode de prise des CTA
<b>Tableau XIII</b>	: Répartition des patients selon le nombre de médicaments
<b>Tableau XIV</b>	: Répartition des patients selon la forme galénique
<b>Tableau XV</b>	: Répartition des patients selon la posologie
<b>Tableau XVI</b>	: Répartition des patients selon les médicaments associés au T3
<b>Tableau XVII</b>	: Fréquence journalière des événements indésirables cliniques
<b>Tableau XVIII</b>	: Répartition des événements indésirables cliniques selon le type de trouble
<b>Tableau XIX</b>	: Répartition de la fréquence des événements indésirables cliniques

- Tableau XX** : Répartition des événements indésirables cliniques selon le sexe
- Tableau XXI** : Répartition des événements indésirables cliniques selon l'âge
- Tableau XXII** : Répartition des événements indésirables cliniques selon la CTA
- Tableau XXIII** : Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de délivrance
- Tableau XXIV** : Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de prise
- Tableau XXV** : Répartition des événements indésirables cliniques selon la posologie
- Tableau XXVI** : Suivi de l'évolution des événements indésirables cliniques
- Tableau XXVII** : Médicaments utilisés pour le traitement des événements indésirables cliniques

**LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Anophèle femelle

**Figure 2** : Répartition de *Plasmodium falciparum* dans le monde

**Figure 3** : Cycle évolutif du *Plasmodium* chez l'homme et le moustique

**Figure 4** : Structure chimique de l'Amodiaquine

**Figure 5** : Structure chimique de la Mefloquine

**Figure 6** : Feuille d'*Artémisia annua*

**Figure 7** : Structure chimique de l'Artémisinine

**Figure 8** : Structure chimique de l'Artémether

**Figure 9** : Structure chimique de l'Artésunate

**Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe

**Figure 11** : Répartition des événements indésirables cliniques au sein de la population



# *INTRODUCTION*

Endémie parasitaire majeure, le paludisme constitue un véritable problème de santé publique dans le monde particulièrement dans les régions tropicales.

[OMS, 2011]

Selon le rapport annuel de l'OMS 2012, les estimations font état de **216 millions** d'épisodes palustres, dont **81%** dans la région d'Afrique soit **174 millions** de cas. [OMS ;2012]

Le nombre de décès du au paludisme est estimé à **660 000** pour l'année 2012 dont **91%** en Afrique.

En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue le premier motif de consultation et vient en tête des causes de mortalité (**10%**) et de morbidité (**40%**) dans la population générale[PNLP, 2010].Les statistiques révèlent qu'un décès sur trois serait dû à cette affection dont les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans sont les plus vulnérables.

Il est responsable de **40%** des causes d'absentéisme scolaire et **42%** au niveau professionnel. [PNLP, 2010]

L'augmentation des souches de *Plasmodium falciparum* multirésistantes à conduit à l'introduction en thérapeutique des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) plus efficace et d'action rapide dont aucune résistante du parasite n'a été observée à ce jour. [OMS, 2011].

Ainsi, selon les directives de l'OMS dans le protocole de prise en charge du paludisme incluant les CTA, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en Côte d'Ivoire recommande pour le traitement du paludisme simple l'association Artésunate-Amodiaquine en première intention et l'association Artéméther-Luméfantrine en deuxième ligne [PNLP, 2010].

Des études ont révélé que les associations antipaludiques (CTA) constituent la classe thérapeutique la plus prescrite et mise en cause dans la survenue des Insuffisances Rénales Aigues (IRA) en Côte d'Ivoire. [KOUAME, 2012].

Cette consommation de combinaisons antipaludique présente des risques d'effets indésirables graves et inattendus selon **DIE KACOU [DIE KACOU, 2009]**.

La surveillance des événements indésirables cliniques des CTA devient incontournable pour l'amélioration de la qualité des soins.

Ce travail se situe dans le cadre d'un essai de recueil de données sur les principes de la pharmaco épidémiologie et de la pharmacovigilance.

L'objectif général de ce travail était de collecter les événements indésirables cliniques des CTA dans les officines privées de pharmacie à Cocody (District d'Abidjan).

Les objectifs spécifiques étaient de:

- Identifier les combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) utilisées dans le traitement des accès palustres simples ;
- Décrire les événements indésirables cliniques des CTA;
- Déterminer la répartition des événements indésirables cliniques des CTA dans la population d'étude.

La présente étude s'articulera autour de deux grands axes :

- Un premier sera consacré à la revue de la littérature sur :
  - L'endémie palustre ;
  - Les médicaments antipaludiques ;
  - Les événements indésirables cliniques des CTA ;
- Un deuxième concerne la partie expérimentale qui présentera successivement la méthodologie, les résultats et commentaires, la discussion qui en découlent, la conclusion générale et les recommandations de notre étude.



*Première partie :*  
**REVUE DE LA LITTÉRATURE**

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES SUR LE PALUDISME**

## **I-DEFINITION ET HISTORIQUE**

### **I-1 Définition**

Endémie parasitaire majeure, le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par la piqûre d'un moustique : l'anophèle femelle infestée. [GENTILINI, 1993]



**Figure 1** : Anophèle femelle [MARTIND, 1991].

### **I-2 Historique**

Connu sous l'appellation de « fièvre des marécages » le paludisme est une maladie très ancienne dont l'histoire se confond avec celle de l'humanité. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. [YINGLI, 1994]

C'est en 1830, au Pérou, que les Jésuites recueillent auprès des tribus Incas le secret de l'utilisation de l'écorce de quinquina pour traiter les fièvres. Le succès thérapeutique va susciter l'expansion de l'emploi de cette drogue dans le traitement des fièvres intermittentes en Europe puis en Amérique.

La découverte de l'agent pathogène du paludisme se fera plus tardivement en 1880.

Le rôle d'un moustique du genre *Anopheles* comme vecteur dans la transmission de l'affection est soupçonné par Ross et confirmé par Gram en 1898.

La quinine fut le seul antimalarique utilisé pendant longtemps. C'est autour de 1940 que la synthèse chimique de la chloroquine a été réalisée. [BASCO, 2001]

## II- EPIDEMIOLOGIE

### II-1 Répartition géographique

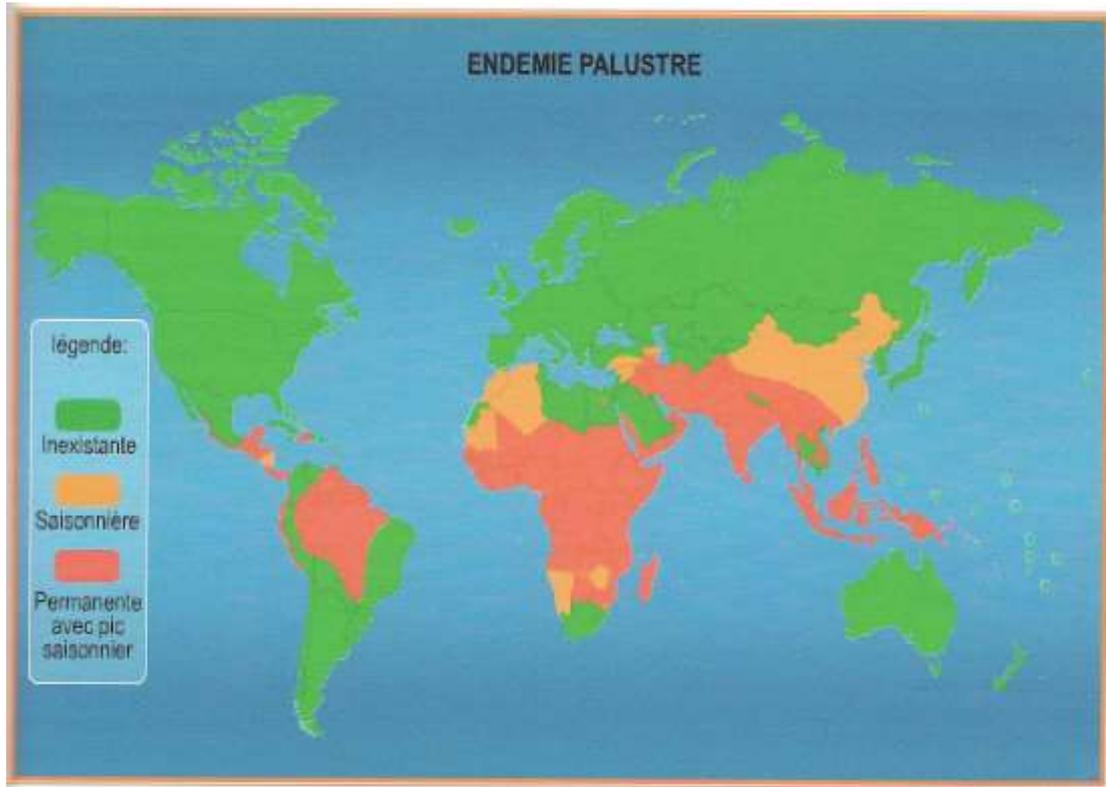
Le paludisme est endémique dans les zones intertropicales dans les Amériques, dans de nombreux endroits d'Asie, et dans la plupart des pays africains. C'est toutefois l'Afrique sub-saharienne qui enregistre le plus fort taux de mortalité suite à la maladie, environ 85% de décès. En Europe le paludisme a quasiment disparu, l'on rencontre essentiellement le paludisme des importations et le paludisme des aéroports. [BASCO ; 2001]

En Afrique, le paludisme sévit faiblement en Afrique du nord où on rencontre seulement *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*. En Afrique intertropicale on rencontre trois espèces : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. En Côte d'Ivoire on rencontre *Plasmodium falciparum* comme espèce prédominante ensuite *Plasmodium malariae* et *plasmodium ovale*.

L'Amérique du Nord n'est pas touchée par le paludisme mais l'Amérique du Centre et l'Amérique du Sud sont affectées.

En Océanie on retrouve le paludisme dans les îles comme la Nouvelle Guinée et l'île de Salomon. L'on y rencontre des souches résistantes à la chloroquine.

En Asie le paludisme sévit intensément avec des souches multirésistantes. [BASCO, 2001]



**Figure 2:** Répartition de *Plasmodium falciparum* dans le monde [WHO,2005]

## II-2 Agents pathogènes

### II-2-1 Définition

Les plasmodies sont des protozoaires polymorphes intraérythrocytaires de 2 à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre, responsables du paludisme et transmises à l'homme par une piqûre d'anophèle infestée. 5 espèces parasitent l'homme, dont 4 anciennement connus, que sont [ALAE, 2010] :

- *Plasmodium falciparum* ;
- *Plasmodium vivax* ;
- *Plasmodium malariae* ;
- *Plasmodium ovale*.

Et une espèce parasite du singe, récemment découverte chez l'homme en Asie du Sud Est. Il s'agit de *Plasmodium knowlesi*. Il est proche génétiquement, cliniquement et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Ces dernières années plusieurs cas de transmission à l'homme ont été rapportés en Malaisie, aux Philippines (4 cas mortels) et à Singapour. L'espèce est sensible à la chloroquine [COULIBALY, 2002].

### **II-2-2- Mode de transmission**

Le principal mode de transmission du paludisme est la piqûre de l'anophèle femelle. Les transmissions congénitales et par accident chez le personnel médical ainsi que la contamination par transfusion de sang parasité, sont des modes mineurs. [WIKIPEDIA, 2010]

### **II-2-3 Le vecteur**

Les femelles d'espèces d'anophèles, chez qui s'effectue le cycle sexué des plasmodies assurent seules la transmission du plasmodium d'un homme à un autre par leur piqûre. Parmi les 400 espèces d'anophèle connues, 70 sont vecteurs du paludisme. [LOLA, 2010]

### **II-2-3.1 Biologie du vecteur**

Le cycle biologique de l'anophèle se déroule en quatre stades classés en deux phases successives. [SARAKA, 2009]

- La première, aquatique ; dans l'eau, les œufs se transforment en larves puis en nymphes et durent au maximum 8 jour en zone tropicale.
- La deuxième, aérienne, donne naissance à une nouvelle génération d'adultes ou imago.

La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin sur l'hôte. Le cycle « gono-trophique » qui va du repas sanguin à la ponte, puis à la recherche d'un nouvel hôte dure 48 à 72 heures en moyenne en zone tropicale. Les espèces les plus dangereuses sont celles qui ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et digèrent à l'intérieur des maisons (espèces endophiles ou domiciliaires).

Les femelles piquent au crépuscule mais surtout la nuit. Ces espèces possèdent deux types de gîtes :

- ▶ les gîtes de repos : les endophiles vivent et piquent à l'intérieur de la maison, tandis que les exophiles vivent et piquent à l'extérieur de la maison.
- ▶ les gîtes de pontes : les collections d'eau permanentes ou temporaires, douces ou saumâtres, limpides, ensoleillées ou ombragées.

La connaissance de la biologie et de l'écologie des vecteurs a permis la mise en place de moyens de lutte antivectorielle [AVI, 2008].

### **II-2-4 Cycle biologique des plasmodies**

Le cycle biologique des plasmodies comporte deux phases distinctes :

- La schizogonie ou la multiplication asexuée qui s'effectue chez l'homme

- La sporogonie ou la multiplication sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle. [AUBRY, 2009]

➤ **Cycle schizogonique ou asexué chez l'homme**

Le cycle se déroule dans le tissu hépatique (schizogonie exoérythrocytaire) puis dans le sang (schizogonie endoérythrocytaire).

- Schizogonie exoérythrocytaire

Lors d'un repas sanguin l'anophèle femelle injecte à l'homme des éléments fusiformes appelés sporozoïtes. Ces éléments envahissent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes; ces derniers vont ensuite se multiplier pour former des schizontes hépatocytaires qui à maturité vont éclater et libérer des milliers de mérozoïtes dans la circulation générale. La durée de ce cycle cliniquement latent, varie selon les espèces. Pour l'homme elle varie de 6 à 10 jours.

- Schizogonie endoérythrocytaire

Les mérozoïtes de provenance hépatique pénètrent dans les hématies et s'y transforment en trophozoïtes, qui se divisent en schizontes sanguins puis en rosaces. A maturité les rosaces font éclater la cellule pour libérer les mérozoïtes qui vont amorcer une nouvelle schizogonie. C'est l'éclatement quasi simultané des corps en rosace qui provoque l'accès de fièvre. Cette phase dure 48 heures pour l'espèce *falciparum*, ovale et *vivax* puis 72 heures pour l'espèce *malariae*. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains trophozoïtes vont se différencier à l'intérieur des hématies et donner des formes sexuées; les seules aptes à contaminer l'anophèle. [BASCO, 2001]

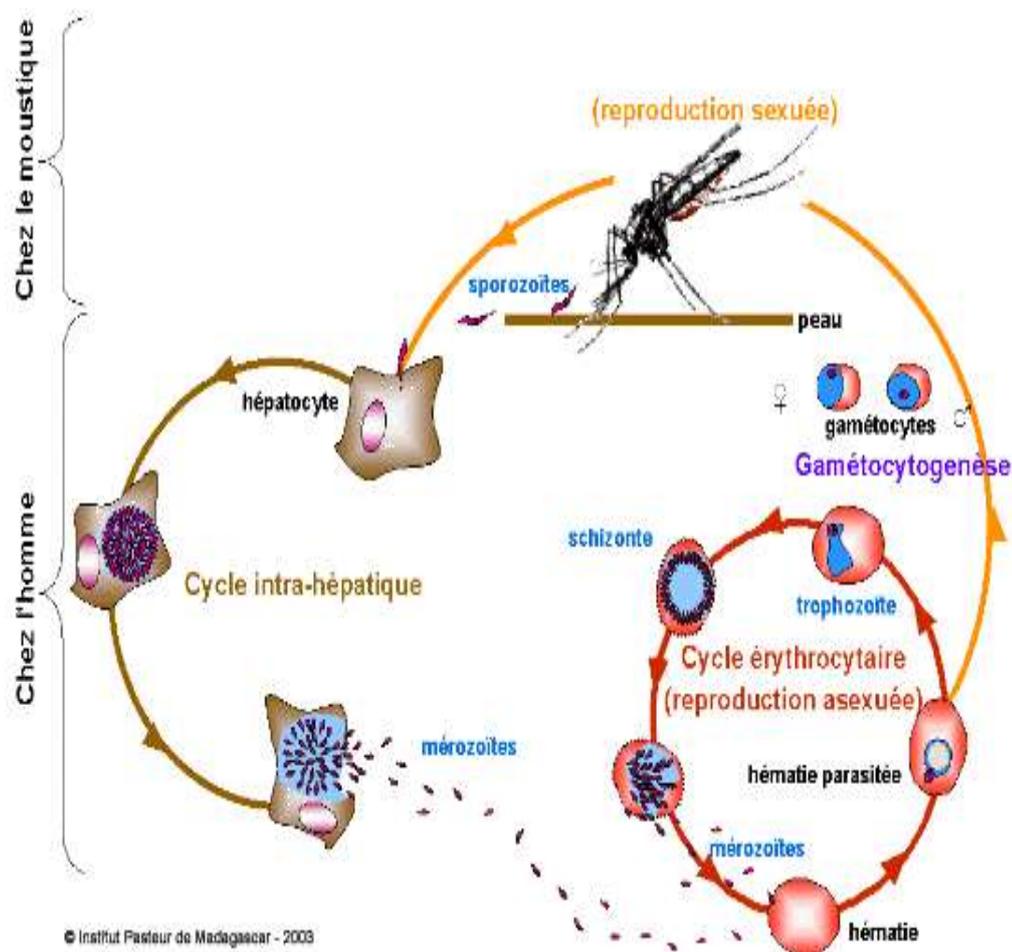
➤ **Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle**

L'anophelle absorbe les gamétocytes mâles et femelles lors de son repas sanguin; ceux-ci se transforment en gamètes, ils donnent après fécondation un ookinète puis un oocyste.

L'oocyste à maturité libère les sporozoïtes qui vont gagner les glandes salivaires de l'anophèle femelle qui devient ainsi infestante et pourra lors de son prochain repas sanguin inoculer les sporozoïtes à l'homme.

Le cycle chez l'anophèle dure entre 10 et 40 jours selon l'espèce plasmodiale.

[ATTOGBAIN, 2006]



**Figure 3 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [CDC, 2010]**

### **III-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME**

Le paludisme et ses complications sont les résultats d'une cascade d'évènements physiopathologiques dont la symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés :

- Soit au malade (niveau d'immunité) ;
- Soit au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire). [PNLP, 2005]

### **IV-DIAGNOSTIC DU PALUDISME**

#### **IV-1 Diagnostic clinique**

Le paludisme est une maladie dont la gravité dépend à la fois du parasite et de l'hôte. [DELUOL, 2008]

#### **IV-1-1 Accès palustres simples**

Ils sont communs à toutes les espèces plasmodiales avec cependant quelques différences liées au parasite; ces accès comprennent: la primo-invasion et les accès intermittents.

- **La primo-invasion** : cliniquement caractérisée par la fièvre, un malaise général, des céphalées, des douleurs abdominales. Correctement traitée elle guérit vite.
- **Les accès intermittents ou accès palustres à fièvre périodique**: caractérisés par des frissons, la chaleur, les sueurs; ces signes sont souvent précédés de céphalées et de nausées. L'évolution de l'accès est rapidement favorable sous traitement. [DELUOL, 2008]

#### **IV-1-2 Paludisme viscéral évolutif (PVE)**

Le tableau clinique associe: une anémie, une asthénie, une anorexie, une hyperthermie. Chez l'adulte on peut noter un amaigrissement rapide.  
[SARAKA, 2009]

#### **IV-1-3 Accès pernicieux ou neuro-paludisme**

Syndrome de début brutal ou progressif, il se manifeste par une fièvre qui dépasse 41°C dans certains cas, des troubles neurologiques avec notamment un coma, des convulsions. Ce tableau peut évoluer spontanément vers la mort.  
[SARAKA, 2009]

#### **IV-1- 4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Elle atteint surtout les sujets neufs; ses principaux signes sont: l'ictère, la fièvre, les lombalgies et une chute tensionnelle.  
Elle est déclenchée par une infection récurrente ou par une prise de quinine.  
[BRUNEEL, 2010]

#### **IV-1-5. Paludisme grave**

Il est fréquent chez l'enfant de moins de 5 ans et le sujet non-immun dans les zones de transmission stable et dans toutes les classes d'âge dans les zones de paludisme instable et intermédiaire. Le paludisme sévère nécessite une hospitalisation avec une prise en charge rapide et un traitement par voie parentérale. [PAUL, 2010]

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic de paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge (critères OMS 2000)

- Neuropaludisme
- Troubles de la conscience
- Convulsions répétées
- Prostration
- Vomissements itératifs
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère clinique
- Acidose métabolique bicarbonates plasmatiques
- Lactatémie
- Anémie grave (Hb < 5g/dl)
- Hyperparasitémie
- Hypoglycémie (glycémie < 0,7g/l)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Insuffisance rénale diurèse
- Collapsus circulatoire
- Hémorragie anormale
- Œdème pulmonaire (radiologique)

#### **IV-2 Diagnostic biologique**

L'observation de l'hématozoaire dans le sang circulant, permet d'affirmer avec certitude l'infection plasmodiale. C'est le diagnostic direct.

Les méthodes immunologiques caractérisées par la mise en évidence dans le sang des anticorps dirigés contre les antigènes du parasite constituent le diagnostic indirect. [KOKO, 2008]

## **IV-2-1 Examens directs de certitude**

Ils permettent la mise en évidence des plasmodies dans le sang. Trois principales techniques sont utilisées :

La mise en évidence de l'hématozoaire dans le sang est la seule méthode capable d'apporter une certitude diagnostique. C'est le diagnostic direct ; l'immunologie étant le diagnostic indirect.

### ➤ **La goutte épaisse et le frottis sanguin**

Il s'agit de la mise en évidence au microscope, du *Plasmodium* dans le sang sur un frottis sanguin et/ou une goutte colorée au Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa (MGG).

La goutte épaisse est une technique de concentration de *Plasmodium* (1 à 20 fois par rapport au frottis) sur une petite surface permettant de dépister une parasitémie même faible. Le frottis permet le diagnostic rapide et le diagnostic d'espèce.

L'association de ces deux techniques doit être systématique.

Le diagnostic d'espèce permet d'apprécier la gravité et la possibilité d'une résistance au traitement s'il s'agit de *Plasmodium falciparum* et de tenir compte d'éventuelles rechutes, lorsqu'il s'agit de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale*.

### ➤ **Technique de la goutte épaisse et du frottis sanguin**

La mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis de sang et d'une goutte épaisse colorée au Giemsa. La goutte et le frottis sanguin sont réalisés généralement sur la même lame (frottis mixte).

### ➤ **Principe du frottis sanguin**

Le doigt est soigneusement désinfecté avec un tampon imbibé d'alcool éthylique à 70°. A l'aide d'une lancette stérile à usage unique, on effectue une piqûre au bout du doigt. La première goutte de sang est nettoyée avec du coton hydrophile sec. On dépose une petite goutte de sang à l'extrémité d'une lame porte-objet bien dégraissée. Une deuxième lame placée en avant de la goutte de sang est amenée au contact de celle-ci de sorte à obtenir un angle de 45 degré par

rapport à l'horizontale. Puis d'un mouvement régulier et uniforme, on étale le sang en une couche mince.

Le frottis ainsi réalisé est rapidement séché par agitation pour éviter que les hématies soient crénelées. Il est ensuite fixé au méthanol.

### ➤ **Principe de la goutte épaisse**

C'est une technique qui consiste à concentrer une grande quantité de sang sur une petite surface. Une grosse goutte de sang est recueillie au milieu d'une nouvelle lame ou sur la seconde moitié de la première lame, s'il s'agit d'un frottis mixte. A l'aide de la pointe d'une autre lame, on réalise des mouvements circulaires d'environ 1 cm de diamètre, assurant ainsi la défibrination du sang.

La goutte est séchée à la température du laboratoire ou à l'aide d'un sèche-cheveux **(20, 33, 59)**

### ➤ **Coloration du frottis sanguin et de la goutte épaisse**

La coloration est assurée par une solution de Giemsa diluée au 1/10<sup>ème</sup>. La lame est entièrement recouverte de la solution pendant 15 à 20 minutes. Au bout de ce temps, on rejette le colorant et la lame est rincée à l'eau de robinet puis séchée.

### ➤ **Lecture et diagnostic d'espèce**

La lecture se fait au microscope optique à immersion (objectif×100). L'identification est basée sur la forme et la taille des hématies parasitées ainsi que sur l'observation des différents stades évolutifs du parasite sur le frottis sanguin.

### ➤ **Le QBC test (Quantitative Buffy Coat)**

C'est une technique de diagnostic simple, rapide, et d'introduction relativement récente en biologie. Ce test utilise des tubes capillaires contenant de l'acridine orange pour la recherche des plasmodies par fluorescence directe.

L'acridine orangée se fixe sur les acides nucléiques des éventuels parasites et émet une longueur d'onde. L'observation des éléments se fait en microscopie ultraviolette. **[DELUOL, 2008]**

➤ **Les tests de diagnostic rapide**

Parfois appelés bandelettes réactives ce sont des tests immunochromatographiques qui détectent les antigènes spécifiques (protéines ou enzymes) produits par les parasites du paludisme. [AVI, 2008]

*CHAPITRE II  
LES MÉDICAMENTS  
ANTIPALUDIQUES*

## **I-DEFINITION**

Les antipaludiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre l'infestation de l'organisme humain par des hématozoaires du genre *Plasmodium*. Seule la quinine et l'artémisinine (qinghaosu) sont naturelles, les autres dérivent tous de synthèse. [OURA, 2007]

En fonction de leur site et mode d'action les antipaludiques se distinguent en deux grands groupes :

- Les schizontocides
- Les gamétocytocides

## **II- SCHIZONTOCIDES**

Les schizontocides agissent au niveau de la phase asexuée et sont utilisés autant en monothérapie qu'en association médicamenteuse. [N'DOUA, 2005]

### **II-1 Dérivés quinoléiques**

Ils renferment dans leur structure un noyau quinoléine et se répartissent en deux groupes : les quinoléines de type I représentées essentiellement par les amino-4-quinoléines (chloroquine et amodiaquine) et les quinoléines de type II représentées par les arylamino alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)[CARINE, 2004]

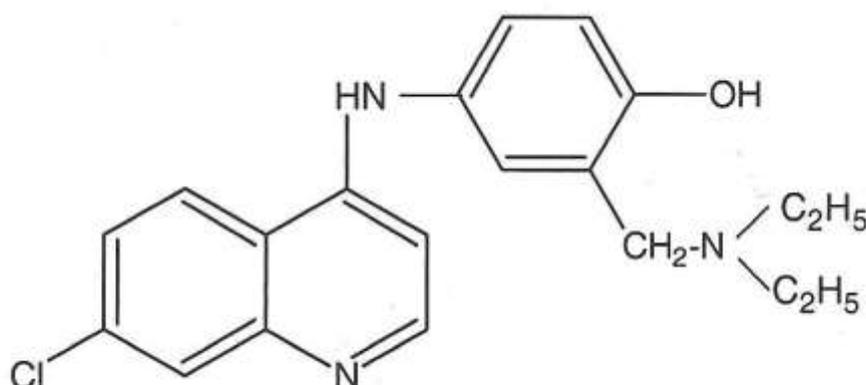
➤ **Quinoléine de type I**

Ils agissent par inhibition de l'ADN polymérase de l'hématozoaire, empêchant ainsi la réplication de l'ADN. Il faut signaler que ces produits souffrent de l'existence d'un phénomène de résistance notamment la chloroquine.

✓ **Chloroquine**

✓ **Amodiaquine**

L'amodiaquine possède une action schizontocide sur toutes les espèces plasmodiales. Elle est recommandée en association avec l'artésunate dans le traitement en première intention du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en zone de chloroquino-résistance. [CARINE, 2004]



**Figure 4 : Structure chimique de l'Amodiaquine [NIAMKE, 2009]**

➤ **Quinoléine de type II**

✓ **Quinine**

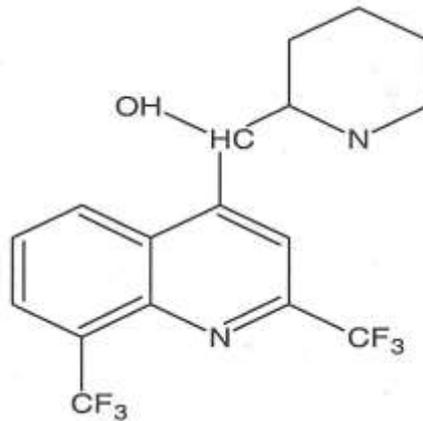
La quinine constitue le principal alcaloïde naturel extrait des écorces de Quinquina (*Cinchona sp*, *Rubiaceae*). Elle possède des propriétés pharmacologiques schizontocide endoérythrocytaire, gametocytocide faible,

antipyrétique et analgésique. Elle est utilisée dans le traitement d'urgence du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* [ATTOGBAIN, 2009].

✓ **Dérivés de synthèse de type aryl-amino-alcool**

• **Méfloquine**

Elle est active sur les schizontes érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales. [ALAE, 2010]



**Figure 5** : Structure chimique de la Mefloquine[SNOW, 2010]

• **Halofantrine**

Il s'agit d'un schizontocide actif sur les formes érythrocytaires de toutes les espèces. [SALIM, 2008]

**II-2 Antimétabolites**

Ils regroupent les antifoliques et les antifoliniques.[ALAE, 2010]

➤ **Antifoliques**

Ils rassemblent certains sulfamides et sulfones qui inhibent la transformation de l'acide para-amino-benzoïque en acide dihydrofolique (acide folique) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance en bloquant l'activité enzymatique de

la dihydrofolate synthétase. Ils possèdent une action lente susceptible de favoriser l'apparition rapide de résistance lorsqu'ils sont utilisés seuls d'où leur association permanente avec les antifoliques. [VIDAL, 2011].

Les principaux antifoliques sont :

- **Les sulfamides** à durée d'action longue : **sulfadoxine, sulfamethopyrazine** et **sulfalène**
- **Les sulfones** : diaminodiphényl sulfone (DDS)

#### ➤ **Antifoliques**

Ils sont représentés par les biguanides et les pyrimidines qui sont des schizontocides d'action lente. Ils agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite empêchant ainsi la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique (acide folinique).

Les antifoliques les plus utilisés sont le proguanil et la pyriméthamine. [LOLA, 2010]

### **II-3 Dérivés du qinghaosu**

Isolé en 1971, le qinghaosu est extrait des feuilles d'une plante de culture chinoise appelée *Artemisia annua*. Le qinghaosu et ses dérivés que sont l'artesunate et l'artemeter sont de puissants schizontocides à action rapide. Ils agissent par simple inhibition de la synthèse protéique des trophozoites en croissance. Ils sont actifs sur les souches plasmodiales résistantes aux autres antipaludiques médicamenteuses. [ADISA, 2008]

### **II-4 Antibiotiques**

Les antibiotiques utilisés dans la lutte contre le paludisme possèdent une action schizontocide lente et faible. Ce sont [N'DOUA, 2005] :

- **Les Cyclines**
- **Les Macrolides** (Erythromycine, spiramycine),
- **Les Fluoroquinolones** (Ofloxacine).

Ils sont associés à la quinine dans le traitement du paludisme polychimiorésistant.

### **III-GAMETOCYTOCIDES**

Ce sont les **amino-8-quinoléines**. Les molécules sont actives sur les formes exoérythrocytaires tissulaires de toutes les espèces plasmodiales. Ces antipaludiques inhibent la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes et assure donc la prévention de l'infestation des moustiques vecteurs.

Ils présentent aussi de nombreux effets secondaires d'où la restriction de leur usage. Comme molécule nous avons essentiellement la Primaquine. [FOFANA, 2012].

### **IV-DIRECTIVES DU PROGRAMME NATIONALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN COTED'IVOIRE (PNLP)**

#### **IV-1 Paludisme simple**

Le médicament antipaludique de première intention est l'association **Artésunate + Amodiaquine** à la posologie de 4 mg/kg/j d'**Artésunate** et 10 mg/kg/j d'**Amodiaquine** pendant 3 jours consécutifs par voie orale.

En cas de contre-indication ou de non disponibilité de l'association **Artésunate + Amodiaquine**, il faut recourir à la combinaison **Artémether + Luméfantrine** (6 doses) à la posologie de 4 mg/kg d'**Artémether** et 24 mg/kg de **Luméfantrine** par jour pendant 3 jours consécutifs.

Chez la femme enceinte en particulier, l'antipaludique utilisé est la quinine par voie orale à la posologie de 24 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours. [PNLP, 2010].

#### **IV-2 Paludisme grave**

L'antipaludique à utiliser est la quinine à la posologie de 8mg/kg/j de quinine base en 3 perfusions le premier jour, puis en 2 perfusions au moins par 24h pendant 5 à 7 jours. Dès que l'état du malade le permet (après 3 jours), prendre le relais par la quinine orale pour le reste de la durée du traitement. La posologie maximale journalière étant de 24mg/kg/j de quinine base.

En cas de contre indication à l'utilisation de la quinine par voie parentérale (anémie, fièvre), utiliser l'artémether injectable à la posologie de 1,6 mg/kg en intramusculaire (IM) 2 fois le premier jour puis une fois par jour pendant les 6 jours suivants. [PNLP, 2010]

#### **IV-3 Prophylaxie**

Elle repose sur la lutte contre les vecteurs et sur la protection de l'homme sain. [SARAKA, 2008]

##### **➤ Lutte anti-vectorielle**

Il s'agit ici de lutter contre le moustique vecteur en réduisant et/ou en interrompant la transmission. Elle s'adresse aussi bien au stade larvaire qu'au stade adulte des insectes. Elle se résume à l'emploi de larvicide et d'insecticides actifs à effet rémanent. [SARAKA, 2008]

➤ **Protection de l'homme sain**

• **Chimioprophylaxie**

La chimioprophylaxie consiste en la prise périodique d'un antipaludique donné chez un sujet sain afin de prévenir le paludisme.

Elle est recommandée aux personnes cibles telles que :

- La femme enceinte
- Les personnes transfusées fébriles
- Les personnes venant des zones non impaludées. [SARAKA, 2008]

• **Protection mécanique et chimique**

Les mesures de protection mécanique et chimique sont nombreuses. Actuellement sont préconisés les moustiquaires, les rideaux et autres matériaux imprégnés d'insecticides à longue durée d'action tels que les pyréthrinoïdes de synthèse. [SARAKA, 2008]

## **V- LES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES A BASE DE DERIVES D'ARTEMISININE (CTA)**

### **V-1. Définition**

C'est une combinaison qui consiste à associer un antipaludique à courte durée d'action (un dérivé de l'**Artémisinine**) et un autre antipaludique à action prolongée (**Amodiaquine, Luméfantrine, Méfloquine, Sulfadoxine-pyrimétamine**) en vue de mettre à profit l'association synergique ou additive afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance. [ADISA, 2008]

### **V-2 Artemisinine et ses dérivés**

#### **V-2-1 Historique**

La prise en charge thérapeutique du paludisme se heurte actuellement au problème de la résistance du *Plasmodium* vis à vis des antipaludiques; une nouvelle classe chimique d'antimalariques d'origine végétale a été découverte grâce à l'isolement par des chimistes chinois en 1970, de l'**ARTEMISININE** appelé « QINGHAOSU ».

Ses propriétés antimalariques ont été décrites pour la première fois en 341 après Jésus-Christ en Chine; *Artemisia annua*, la seule espèce productrice d'artémisinine est connue depuis des siècles pour ses vertus antipyrétiques. [YINGLI, 1994].

### V-2-2 Artemisinin

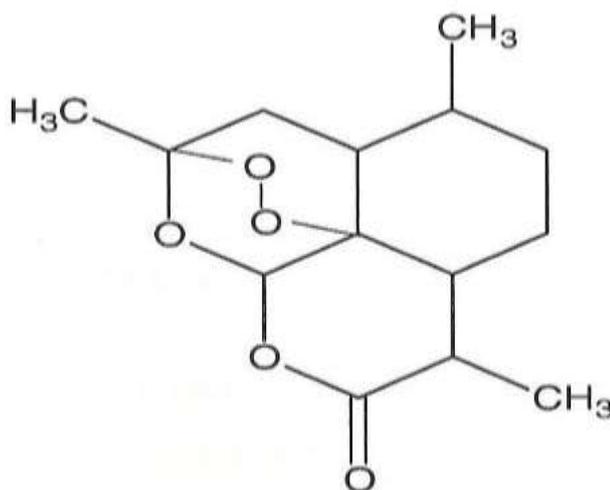
#### ➤ formule chimique et nomenclature

- Dénomination commune internationale (D C I): Artémisinine. [GUEVARD, 2009]

- Nom commun: Qinghaosu

- Formule brute:  $C_{15}H_{22}O_5$

- Formule développée :



**Figure 7 : Structure chimique de l'artémisinine**

#### ➤ obtention

L'extraction à partir des feuilles et des fleurs de *Artemisia annua* présente le meilleur rendement.

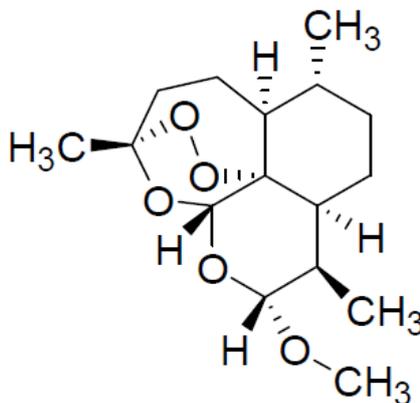
### V-2-3 Artemether

#### ➤ formule chimique et nomenclature [KAMYA, 2007]

- Dénomination commune internationale : Artémether

- Formule brute:  $C_{16}H_{26}O_5$

- Nom chimique: 3,6,9-triméthyl, 10-méthoxy, 3,12-époxydécahydro, 12-pyrano, 1,2-benzodioxépine
- Formule développée :



**Figure 8 : Structure chimique de l'Artémether**

➤ **obtention**

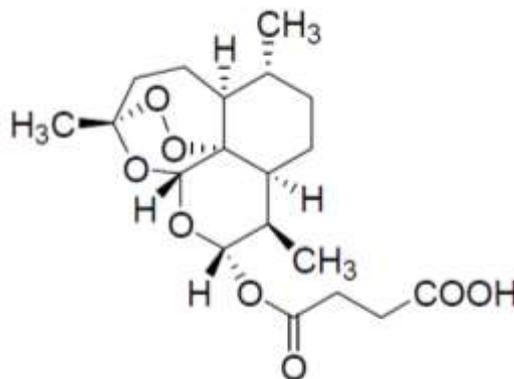
L'artémether est un dérivé semi synthétique préparé à partir de l'artémisinine en deux étapes d'abord une réduction de l'oxygène fixé sur le carbone en position 12 ensuite une estérification du groupement OH formé. La réaction aboutit à la formation de deux isomères alpha et bêta. [KAMYA, 2007]

#### V-2-4 Artesunate

➤ **Formule chimique et nomenclature**

- Dénomination commune internationale: Artesunate
- Formule moléculaire :  $C_{19}H_{28}O_8$
- Nom chimique: dihydroartémisinine 10-hémisuccinate

- Formule développée :



**Figure 9: Structure chimique de l'artésunate**

➤ **obtention**

La synthèse de l'artésunate se fait à partir de l'artémisinine. La réduction du groupement lactone entraîne l'obtention de la dihydroartémisinine avec un rendement de 88 à 90 %. En présence de pyridine de chloroforme et d'anhydride succinique, on obtient l'hémisuccinate de dihydroartémisinine. [FOFANA, 2012]

➤ **Propriétés physico-chimiques**

- Description : c'est une fine poudre cristalline blanche
- Solubilité : l'artésunate est faiblement soluble dans l'eau, très soluble dans le dichlorométhane et librement soluble dans l'éthanol et l'acétone.

### V-2-5 Les raisons du choix des CTA

Les CTA entraînent [PAUL, 2010]:

- Une réduction rapide et sensible de la densité parasitaire,
- Une disparition rapide des symptômes cliniques,
- Une action efficace contre *Plasmodium falciparum* polychimiorésistant,

- Une diminution de la durée du traitement (observance améliorée),
- Une diminution de la charge gaméocytaire responsable de la transmission,
- Une absence de résistance connue à l'Artémisinine et à ses dérivés,
- Peu d'effets cliniques indésirables signalés.

#### **V-2-6 Les CTA disponibles en Côte d'Ivoire sont :**

- Artémether+lumefantrine
  - Artésunate+amodiaquine
  - Artésunate+Sulfadoxine/pyriméthamine
  - Artésunate+Mefloquine
  - Dihydroartémisinine+Pipéraquline phosphate
  - Dihydroartémisinine+Pipéraqulinephosphate+Triméthoprime
- [KOUABIZOU, 2009].**

#### **V-2-7 Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action**

L'Artémisinine et ses dérivés sont de puissants schizonticides, notamment avec les souches de *Plasmodium falciparum* chimiorésistances.

Des études réalisées en microscopie électronique montrent que la cible principale de l'Artémisinine et de ses dérivés est la structure membranaire du *Plasmodium*.

Au point de vue biochimique, leur mécanisme d'action in vitro semble être l'inhibition de la synthèse protéique. **[KOUADIO, 2008]**

### **V-2-8 Pharmacocinétique**

L'Artémisinine et ses dérivés sont rapidement hydrolysés *in vitro* en Dihydroartémisinine; ce métabolite actif s'élimine plus lentement que la molécule mère.

Dix minutes après l'administration par voie orale la concentration en Artésunate est plus élevée dans l'intestin que dans les tissus; des concentrations élevées sont retrouvées dans le cerveau, le foie et les reins; par contre, une heure après l'injection d'Artésunate les concentrations ont fortement diminué dans la majorité des tissus, à l'exception du cerveau et des graisses; ceci serait dû au caractère lipophile de la Dihydroartémisine, le métabolite principal de l'Artésunate.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 76%, le pic est atteint au bout de 6 heures environ; la demi-vie d'élimination est de 4 heures, avec une concentration efficace qui se maintient pendant 50 heures.

Le métabolisme est hépatique et faiblement rénale; l'élimination se fait dans l'urine et les selles. [KOUADIO, 2008]

### **V-3 Observance thérapeutique**

L'observance se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

Dans l'optique de l'utilisation en première intention des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'Artémisinine (CTA) et afin de prévenir la survenue de résistance, il semble important d'insister sur l'observance aux antipaludiques. L'observance du patient est un déterminant majeur du succès du

traitement antipaludique, généralement ambulatoire et pris en dehors de toute supervision médicale.

Le paludisme étant surtout marqué par la fièvre, le risque d'inobservance est majoré si une fois l'apyrexie obtenue, les patients ou les parents pour les enfants ne perçoivent plus l'intérêt du traitement antipaludique.

L'observance est également essentielle chez les expatriés voyageant en zone d'endémie palustre, en raison de leur absence de prémunition, qui les expose aux formes graves du paludisme. [PAUL, 2009].

*CHAPITRE III*  
*ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES*  
*CLINIQUES DES CTA*

## **I- PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

### **I-1 Définition**

La pharmacoépidémiologie est une discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique (s) pour évaluer, souvent sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

Cette science d'évaluation assez récente fait appel à des études observationnelles pour déterminer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). [SAMY, 2011]

### **I-2 Champ d'application**

La pharmacoépidémiologie a trois principaux aspects qui sont les suivants :

#### **I-2-1 La pharmacoépidémiologie comme outil sécuritaire**

La pharmacoépidémiologie intervient comme dispositif de détermination des effets favorables ou défavorables observés chez les populations réellement utilisatrices. Cette détermination s'effectue à travers des effets cliniquement pertinents (qualité de vie, morbidité, mortalité) en faisant appel à une population bien plus importante, non sélectionnée et incluant l'analyse de la coprescription, des cofacteurs et des impacts écologiques. [SAMY, 2011]

#### **I-2-2 La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation de la prescription et de la consommation**

Des études de prescription ont pour but la description des acteurs de santé ou des utilisateurs d'un médicament et celle des conditions dans lesquelles ce médicament est utilisé.

Des études de consommation visent l'obtention d'informations sur les quantités, les volumes d'utilisation et les profils des médicaments utilisés. [SAMY, 2011]

### **I-2-3 La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des coûts**

Elle tient une place grandissante dans l'évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament.

Elle identifie, mesure et compare les coûts et les effets. [SAMY, 2011]

### **I-3 Approches méthodologiques**

Les études épidémiologiques d'observation utilisées en pharmacoépidémiologie sont les suivantes :

#### **I-3-1 Les études transversales**

Les enquêtes transversales permettent de mesurer la prévalence d'une variable (exposition, événement, maladie, etc.) dans une population à un instant donné. [SAMY, 2011]

#### **I-3-2 Les études de Cohorte**

L'étude de Cohorte a pour but de rechercher l'existence d'une relation entre la survenue d'un problème de santé dans une population et la présence d'un facteur suspecté de pouvoir influencer cette survenue. [SAMY, 2011]

#### **I-3-3 Les études cas-témoins**

Elles permettent de mettre en évidence de façon rétrospective une relation entre une exposition à divers facteurs de risque potentiels et un état de santé. [SAMY, 2011].

### **I-3-4 Les études écologiques**

Une étude écologique est une étude ou analyse basée sur des données populationnelles globales (données agrégées) disponibles à l'échelon d'une région ou d'un pays. Elles permettent de tester une hypothèse. [SAMY, 2011].

## **II- PHARMACOVIGILANCE**

### **II-1 Définition**

Est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation et à la prévention des effets indésirables et de tout autre problème liés à l'utilisation des médicaments.

La pharmacovigilance garantit:

- L'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments,
- La confidentialité sur l'identité des patients ayant présenté ou notifié des effets indésirables, des abus ou des mésusages des médicaments. [YAVO, 2009].

### **II-2 Effets Indésirables des médicaments (E I M)**

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec les bénéfices attendus. Les effets indésirables sont une réalité reconnues depuis longtemps. [PAUL, 2010].

#### **II-2-1 Définition**

Ce sont toutes réactions nocives et non voulues se produisant soit :

- Aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour :
  - La prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie
  - La modification d'une fonction physiologique.
- Lors d'un usage mésusage du produit. [PAUL, 2010].

## **II-2-2 Classification des effets indésirables**

### **➤ Classification des E.I. selon le Mécanisme d'Action**

- **Effets indésirables de type A : Augmentation – action du médicament**

-Liés à un effet pharmacologique (exagéré), fréquents, dose dépendants et prévisibles ;

-Souvent déjà identifiés avant la commercialisation

- **Effets indésirables de type B ou Bizarre - réaction du patient**

- Liés à l'industrie, mécanisme immuno-allergique ou non, indépendant de la dose et imprévisible, ils ne surviennent que chez une minorité des patients.

- Les réactions allergiques nécessitent une sensibilisation préalable du patient,

- Réactions pseudo-anaphylactiques

- Exemple : morphine, curare, sulfites, AINS, produits de contrastes radiologique

- Reactions idiosyncrasiques : patients prédisposés, porteurs d'un déficit enzymatique. [PAUL, 2010]

### **➤ Classifications des E.I selon la gravité**

- **Effets indésirables graves :**

Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;

Incapacité persistance ou invalidité ;

Réaction de dépendance ;

Il nécessite l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. [PAUL, 2010].

- **Effets indésirables sévères :**

Nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires. [PAUL, 2010].

- **Effets indésirables modérés**

- **Classification des EIM selon la fréquence**

Un EIM de médicament est dit fréquent lorsque sa fréquence est supérieure 5%

Un EIM de médicament est dit occasionnel lorsque sa fréquence est comprise entre 0,1% à 5%.

Un EIM de médicament est dit rare lorsque sa fréquence est inférieure à, 1%.

[PAUL, 2010].

- **Classifications des EIM selon la nature**

-Les critères anatomiques : ce sont :

Les troubles digestifs, les troubles rénaux, les troubles hépatiques, les troubles osteo-tendineux, et les troubles cardio-vasculaires.

- Les critères cliniques : ils sont constitués de :

Les Céphalées, l'asthénie, les troubles du sommeil, l'hypotension orthostatique, la constipation, les diarrhées, la dyspnée, les œdèmes des membres inférieurs.[PAUL, 2010].

## **II-4 Principaux évènements indésirables des CTA**

- **Artémether-Luméfantrine**

Ils peuvent entraîner :

- des troubles neuropsychiatriques : troubles du sommeil, asthénie, céphalée, vertige, paresthésie, ataxie ;
- des troubles cardiaques : palpitation, allongement de l'onde QT à l'ECG ;
- des troubles digestifs : nausée, vomissement ;
- des manifestations dermatologiques : prurit, éruption cutanée ;
- des atteintes hépatiques : augmentation des transaminases ;

- des atteintes hématologiques : baisse du taux de réticulocytes ;
- les autres effets sont : l'hypersensibilité, la toux, les arthralgies [VIDAL, 2011].

➤ **Artésunate-Amodiaquine**

Cette combinaison peut entraîner :

- des troubles hépatiques : augmentation des transaminases ;
- des accidents hématologiques : agranulocytose, réticulopénie ;
- des manifestations dermatologiques : prurit, éruption cutanée, pigmentation ardoisée ;
- des troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée ;
- des troubles oculaires : vision floue ;
- des troubles neurologiques : neuropathie périphérique, syndrome extra pyramidal ;
- des troubles cardiaques : bradycardie. [VIDAL, 2011].

➤ **Artésunate-Méfloquine**

Cette association peut être à l'origine de :

- troubles digestifs : nausée, anorexie, vomissement ;
- troubles neurologiques : insomnie ;
- réactions allergiques : rash, prurit ;
- troubles hépatiques : augmentation des transaminases et de la bilirubine totale ;
- accidents hématologiques : agranulocytose, réticulopénie [VIDAL, 2011].

➤ **Artésunate-Pyriméthamine-Sulfaméthoxypyrazine**

Les effets indésirables associés à l'Artésunate sont rares. Dans certains cas, cependant, de légères modifications des valeurs hématologiques ont été enregistrées, y compris une réduction du nombre de réticulocytes, de même qu'une légère augmentation des transaminases. L'on observe aussi, dans certains cas, une réduction modérée et passagère du rythme cardiaque sinusal. Des crampes abdominales et une légère diarrhée ont été signalées à des doses élevées. Ces symptômes sont transitoires.

La Sulfaméthoxypyrazine risque de provoquer le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell, bien qu'aucun cas n'ait été signalé à ce jour [VIDAL, 2011].

➤ **Dihydroartémisinine-Pipéraquline**

Les effets secondaires les plus courants sont ceux affectant l'appareil digestif (nausée, diarrhée, perte de l'appétit). De rares réactions allergiques ont été décrites (rash, prurit) [VIDAL, 2011].

➤ **Dihydroartémisinine-Pipéraquline-Triméthoprime**

Les effets indésirables sont d'ordre :

- digestif : nausée, vomissement, troubles de l'appétit, douleur abdominale et diarrhée ;
- neurologique : vertige, céphalée, irritation, asthénie, insomnie ;
- allergique : prurit, rash cutané ;
- hépatique : augmentation transitoire des transaminases ;
- hématologique : érythropénie transitoire, leucopénie et thrombocytopénie [VIDAL, 2011].

## **II-5 Conduite à tenir devant un événement indésirable**

1. Quel que soit le lieu d'exercice du médecin et quelle que soit la gravité de cet événement indésirable ; il convient d'agir en urgence pour éliminer tout diagnostic autre que médicamenteux et bien sûr corriger s'il le faut la symptomatologie accidentelle.
2. Immédiatement, le cas doit être déclaré au centre de Pharmacovigilance le plus proche (les numéros de téléphone et de fax sont dans le Vidal).
3. Avec l'aide des pharmacovigiles un dossier de pharmacovigilance sera établi insistant sur le degré de gravité et le degré de lien existant entre l'évènement notifié et la thérapeutique suspectée (imputabilité).
4. Rappelons simplement qu'un évènement grave (qui alors implique une déclaration immédiate) correspond à : un décès, un accident menaçant la vie ou responsable d'une hospitalisation ou de son prolongement, un surdosage, un cancer ou une anomalie congénitale. [DIE-KACOU, 2009].

## **III- L'IMPUTABILITE**

L'imputabilité est quant à elle, l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI (analyse individuelle pour une notification donnée). En France, il existe au moins une méthode officielle d'imputabilité qui a un mérite immense, celui d'homogénéiser toutes les observations. Cette méthode combine des critères sémiologiques (S) et des critères chronologiques (C) classés chacun de 0 à 4 selon le degré de plausibilité du critère.

Ces deux critères C et S donnent, selon des tableaux de décision, le score final d'imputabilité intrinsèque I, comportant 5 possibilités d'I0 à I4. En terme littéraire, on conclura alors que le rôle du médicament dans l'apparition de l'EI est exclu (I0), douteux, plausible, vraisemblable et très vraisemblable (I4).[KOUAME, 2012].



*Deuxième partie :*  
**PARTIE EXPERIMENTALE**

# CHAPITRE I : METHODOLOGIE

## **I- CADRE DE L'ETUDE**

Notre étude s'inscrit dans une série de recherches de collecte des événements indésirables cliniques des CTA dans les dix (10) communes d'Abidjan.

Ce présent travail a été réalisé dans les officines privées de pharmacies de la commune de Cocody (District d'Abidjan).

La commune de Cocody est délimitée à l'est par la commune de Bingerville, à l'ouest par les communes du Plateau et d'Adjamé, au sud par la lagune Ebrié et au nord par la commune d'Abobo.

La population est estimée à **251000** habitants selon le dernier recensement de la population et de l'habitat en 1998 (RGPH) [BNETD, 2000].

### **I-1-Infrastructures sanitaires**

La commune de Cocody dispose :

- Un centre hospitalier et universitaire (CHU)
- Un institut Pasteur
- Un service de santé scolaire et universitaire
- De centres de santé urbains à base communautaire (CSU-COM)
- De cliniques et d'infirmes privées.
- D'officines de pharmacie privées.

#### **I-1-1Officine privée de pharmacie**

Cette commune compte en son sein 65 officines privées de pharmacie.

On entend par **officine privée de pharmacie** un établissement privé assurant la dispensation au public des médicaments, produits et objets compris dans le monopôle pharmaceutique et la préparation éventuelle de médicaments. Selon la section de regroupement du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (CNOP), la répartition des officines se présente comme suit:

[SNPPCI, 2010].

<b>Section 1</b> : Cocody centre :	<b>15</b> officines
<b>Section 2</b> : Cocody Riviera :	<b>18</b> officines
<b>Section 3</b> :Cocody 2 Plateaux :	<b>16</b> officines
<b>Section 4</b> : Cocody Angré :	<b>16</b> officines
<b>Total</b>	<b>65</b> officines

## II- TYPE ET DUREE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale réalisée de juillet 2011 à janvier 2012 dans les officines privées de pharmacie.

## III- POPULATION D'ETUDE

La population d'étude est représentée par les patients ayant reçu un traitement à base d'une CTA délivrée dans les officines de pharmacie.

## IV-ECHANTILLONNAGE

### IV-1 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée à partir de la fréquence d'apparition (P) des événements indésirables cliniques des CTA obtenues après consultation des dossiers d'AMM.

Nous avons pris par défaut la fréquence **P = 0,5**. La taille de l'échantillon a donc été calculée par la formule statistique de SCHWARTZ.

$$N = E^2 \frac{pq}{d^2}$$

**N** : la taille de l'échantillon = effectif minimal nécessaire

**E** : 1,96% au risque  $\alpha = 5\%$

**d** : la précision retenue = 5%

**q** = 1-p

**q** = 0,5

**p** = 0,5

$$\begin{aligned} \text{AN : } N &= \frac{(0,5 \times 0,5)}{(0,05)} \times (0,0196)^2 \\ &= 0,0384 = 384 \\ &= 0,384 \times 100\% \\ &= 384 \end{aligned}$$

**N = 384**

#### **IV-2- Mode d'échantillonnage**

C'est un échantillonnage en grappe à 2 degrés.

##### **- 1<sup>er</sup> degré : les officines sélectionnées**

Le choix des officines et des patients pour l'étude s'est donc réalisée à partir d'une méthodologie de l'OMS portant sur l'étude de l'utilisation des médicaments dans les services de santé

##### **- Choix des pharmacies privées**

Pour la commune concernée par l'enquête **65** pharmacies ont été identifiées. Un tirage aléatoire des 5 premières officines par section a été effectué. Nous disposons de 4 sections, donc au total 20 pharmacies ont été retenues pour l'étude. [ANNEXE 1]

##### **- 2<sup>e</sup> degré: les patients dans les officines**

##### **- Choix des patients**

Dans chaque officine sélectionnée, nous avons choisi les 20 premiers patients venant pour l'achat d'une CTA.

## **V-CRITERE DE SELECTION**

### **V-1- Critère d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients :

- ayant reçu une CTA pour le traitement de leur paludisme durant la période d'étude ;
- dont on a obtenu un consentement éclairé ou celui de son tuteur légal quand ils sont mineurs.

### **V-2- Critère de non inclusion**

Nous n'avons pas pris en compte :

- Les patients qui se sont révélés injoignables lors des appels téléphoniques pour le recueil des informations ;

## **VI- METHODE D'INVESTIGATION**

Nous avons rencontré les responsables et le personnel des officines sélectionnées pour la présentation du projet d'étude en vue de l'obtention de leur consentement.

La collecte des données a été faite à partir d'un questionnaire (fiche d'enquête) **[annexe 3]** appliqué par interview à chaque patient.

Pour la collecte des événements indésirables cliniques dans les officines, nous avons procédé officine par officine puis lorsque le quota d'une officine était atteint, nous passons à une officine.

Nous nous sommes rendu nous-mêmes dans l'officine sélectionnée pour l'identification du patient et le recueil des informations.

L'interview a été réalisée par appel téléphonique pour la plupart de nos patients pendant sept jours consécutifs. Par contre pour d'autres, nous avons effectué le déplacement à domicile de sorte à réduire le coût de la communication.

La notion **d'événements indésirables cliniques** a été signifiée au patient comme une manifestation clinique survenant chez une personne exposée à un médicament sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement [KOUAME, 2012].

Il s'agit d'identifier les signes cliniques indésirables nouveaux apparus chez les patients après la prise de CTA et non répertorier parmi les symptômes de paludisme à l'inclusion.

Les parents ou tuteurs des enfants ont été invité à nous communiquer les événements indésirables cliniques.

Les principaux thèmes du questionnaire sont liés : [Annexe 3]

- Aux modalités de prise de médicament que sont :
  - Les heures de prise
  - Le nombre de comprimés par prise
  - Les posologies de prise
  - Le mode de prise des CTA.
- Aux événements indésirables liés à la prise d'une CTA :
  - Apparition d'événements indésirables cliniques
  - Eventuel arrêt du traitement
  - Modification du traitement en vue de palier aux événements indésirables cliniques.

## **VII- TRAITEMENT ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES**

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi info 6.0fr.

Le test statistique était le test de Khi deux de Pearson au risque  $\alpha = 0,05$  pour effectuer les comparaisons.

Le degré de signification (P-Value) de test a été significatif pour toute valeur de P-Value<0,05.

## **VIII-LES LIMITES DE NOTRE ETUDE**

- Difficulté à déterminer la fréquence d'apparition des événements indésirables cliniques des CTA.
- Insuffisance de documentation sur les études de fréquences des événements indésirables cliniques des CTA.
- Absence d'études d'imputabilité des événements indésirables observés aux médicaments utilisés lors de notre étude.

*CHAPITRE II :  
RESULTATS ET  
COMMENTAIRES*

## **I- DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES**

### **SOCIODEMOGRAPHIQUES**

#### **I-1 L'âge**

Les adultes étaient les plus représentés soit une proportion de **84,10%**.

**Tableau I : Répartition des patients selon l'âge**

<b>Age (années)</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Enfants (&lt;15ans)</b>	<b>62</b>	<b>15,90</b>
<b>Adultes (≥15 ans)</b>	<b>328</b>	<b>84,10</b>
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

**I-1-1 Enfants de 0 à 15 ans**

Les enfants de la tranche d'âge [10-15[ étaient les plus représentés soit **41,94%**. L'âge moyen des enfants était de **11 ans**.

**Tableau II : Répartition des enfants de la tranche d'âge de 0 à 15 ans**

<b>Tranche d'âge (années)</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
[0-5[	15	24,20
[5-10[	21	33,87
[10-15[	26	41,93
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

### I-1.2 Adultes $\geq$ 15 ans

Les adultes de la tranche d'âge [35 -45[ ans étaient les plus nombreux soit une proportion de **28,04%**.

L'âge moyen des adultes était de **35 ans**.

**Tableau III : Répartition des adultes  $\geq$  15 ans**

---

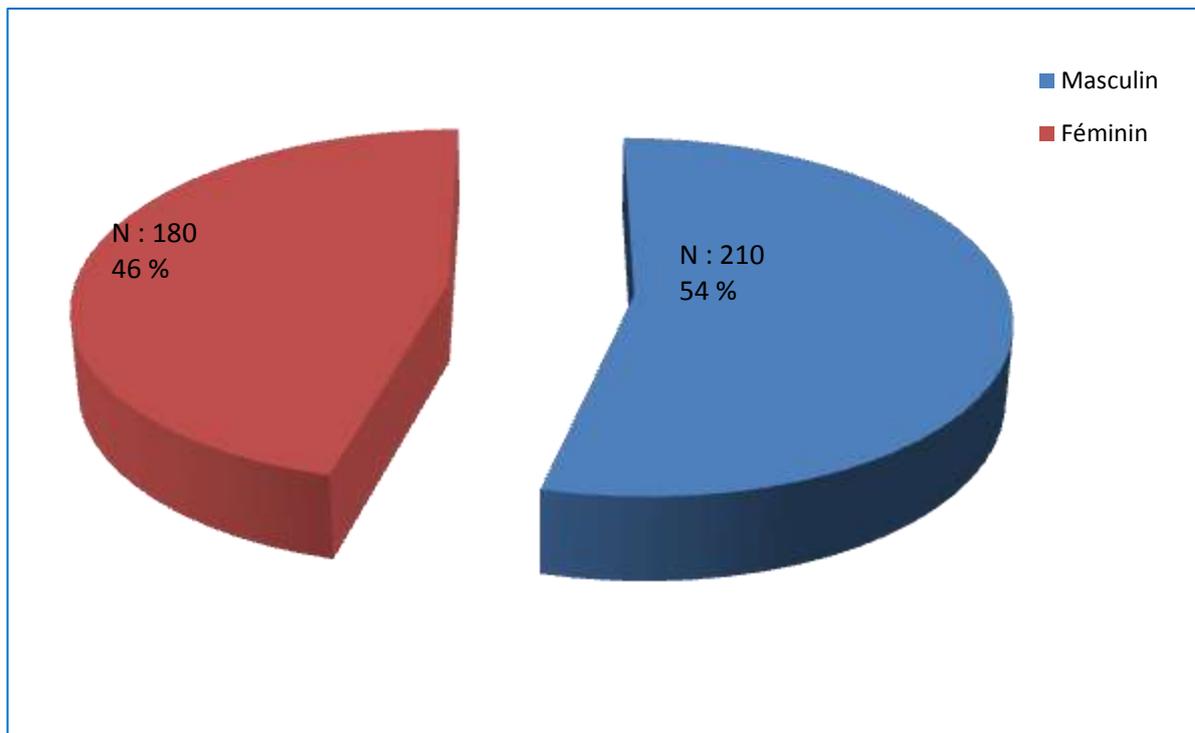
Tranche d'âge (années)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[15-25[	25	7,63
[25-35[	77	23,47
[35-45[	<b>92</b>	<b>28,04</b>
[45-55[	80	24,39
[55-65[	20	6,09
[65-75[	24	7,31
$\geq$ 75	10	3,07
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>100</b>

---

## I-2 Le sexe

On note une prédominance de sexe masculin avec une proportion de **54%** contre **46%** pour le sexe féminin.

Le sex-ratio (H/F) était de **1,16**



Sex-ratio (H/F) = 1,16

**Figure 11** : Répartition des patients selon sexe

### **I-3 Le poids des patients**

#### **I-3.1 Le poids des enfants**

Les enfants de tranche de poids [30-40[ kg étaient les plus nombreux soit une proportion de **35,48%**.

Le poids moyen des enfants était de **30 kg**.

**Tableau IV : Répartition des enfants selon l'intervalle de poids**

<b>Poids (kg)</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
[0-10[	13	20,97
[10-20[	12	19,36
[20-30[	15	24,19
[30-40[	<b>22</b>	<b>35,48</b>
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

### **I-3.2 Le poids des adultes**

Les adultes de la tranche de poids [70-80[ kg étaient les plus représentés soit une proportion de **27,43%**.

Le poids moyen des adultes était de **74 kg**.

**Tableau V : Répartition des adultes selon l'intervalle de poids**

<b>Poids (kg)</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
[40-50[	40	12,20
[50-60[	48	14,63
[60-70[	75	22,87
[70-80[	<b>90</b>	<b>27,44</b>
[80-90[	44	13,41
≥ 90	31	9,45
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>100</b>

#### **I-4 Le statut professionnel**

Le **tableau VI** montre que la majorité de nos sujets étaient des fonctionnaires avec un taux de **31,02%**.

**Tableau VI : Répartition des patients selon le statut professionnel**

<b>Profession</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Agents de l'administration publique</b>	<b>121</b>	<b>31,02</b>
<b>Elèves et Etudiants</b>	<b>75</b>	<b>19,23</b>
<b>Ouvriers et artisans</b>	<b>25</b>	<b>6,41</b>
<b>Ménagères</b>	<b>30</b>	<b>7,69</b>
<b>Commerçants</b>	<b>18</b>	<b>4,62</b>
<b>Religieux</b>	<b>6</b>	<b>1,54</b>
<b>Planteurs</b>	<b>10</b>	<b>2,56</b>
<b>Retraités</b>	<b>15</b>	<b>3,86</b>
<b>Sans emploi</b>	<b>35</b>	<b>8,97</b>
<b>Non précisé</b>	<b>55</b>	<b>14,10</b>
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### **I-5 Le niveau d'instruction**

La majorité des sujets adultes de notre population avait un niveau supérieur soit une proportion de **54,87%**.

**Tableau VII : Répartition des patients adultes selon le niveau d'instruction**

<b>Niveau d'étude</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Supérieur</b>	<b>180</b>	<b>54,88</b>
<b>Secondaire</b>	<b>88</b>	<b>26,83</b>
<b>Primaire</b>	<b>38</b>	<b>11,58</b>
<b>Non scolarisé</b>	<b>10</b>	<b>3,05</b>
<b>Non précisé</b>	<b>12</b>	<b>3,66</b>
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>100</b>

## II- DESCRIPTION DES PARAMETRES CLINIQUES AVANT

### L'ADMINISTRATION DES CTA

Avant la prise des combinaisons thérapeutiques à base de dérivées d'Artémisinines (CTA), les signes cliniques majeurs observés étaient : la fièvre (89,74%) ; les courbatures (46,41%) ; les anorexies (41,02) ; les céphalées (38,46%) et les douleurs abdominales (41,02%). (Tableau VIII)

**Tableau VIII:** Répartition des signes cliniques observés avant l'administration des CTA

Signes cliniques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Fièvre	350	89,74
Courbatures	181	46,41
Douleur abdominale	144	36,92
Anorexie	160	41,02
Céphalées	150	38,46
Vomissements	115	29,48
Pâleurs	105	26,92
Nausées	95	24,35
Convulsions	40	10,25
Autres	120	30,76

### III-DESCRIPTION DES PARAMETRES THERAPEUTIQUES

#### III-1 CTA reçue

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivées d'artémisinines (CTA) les plus utilisées sont :

- la combinaison **Artémether + Luméfantrine (A/L) : 44,10%**
- la combinaison **Artésunate + Amodiaquine (AS/AQ) : 26,82%**.

**Tableau IX : Répartition des patients selon la CTA utilisée**

Traitement CTA reçue	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Artémether + Luméfantrine	172	44,10
Artésunate + Amodiaquine	105	26,92
Dihydroartémisinine + Pipéraquline-phosphate + Triméthoprime	44	11,29
Artésunate + Méfloquine	30	7,69
Artésunate + Sulfadoxine / Pyriméthamine	24	6,15
Dihydroartémisinine + Pipéraquline-phosphate	15	3,85
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### III-2 Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou générique

Les associations thérapeutiques présentant plus de génériques que de spécialités sont essentiellement :

- la combinaison **Artéméther + Luméfantrine (A/L)** avec **59,31%** de génériques contre **40,69%** de spécialités.

Les associations thérapeutiques présentant plus de spécialités que de génériques sont respectivement:

- La combinaison **Artésunate + Amodiaquine (AS/AQ)** avec **58%** de spécialités contre **42%** de génériques.

**Tableau X : Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou générique**

CTA	Spécialité (n ;%)	Générique (n ;%)	Total (n ;%)
A + L	70 (40,69)	102 (59,31)	172 (44,10)
AS + AQ	61 (58)	44 (42)	105 (26,92)
DHA + PPQ + TMP	44 (100)	0 (0)	44 (8,71)
AS + MQ	30 (100)	0 (0)	30 (7,69)
AS + SP	24 (100)	0 (0)	24 (6,15)
DHA + PPQ	5 (33,34)	10 (66,66)	15 (3,84)
<b>Total</b>	<b>222 (57)</b>	<b>168 (43)</b>	<b>390 (100)</b>

### III-3 Mode de délivrance des CTA

Les combinaisons thérapeutiques étaient délivrées plus sur prescription médicale avec une proportion de **44,12%**.

**Tableau XI : Répartition des patients selon le mode de délivrance des CTA**

Mode de délivrance	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Prescription médicale	172	44,12
Conseil du pharmacien	120	30,76
Demande spontanée	98	25,12
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### III-4-Mode de prise des CTA

La majorité de nos patients ont respecté le mode d'administration des CTA soit une proportion de **84,61%**.

**Tableau XII : Répartition des patients selon le mode de prise des CTA**

Mode de prise	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Pendant ou après le repas	330	84,61
Avant le repas	60	15,39
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### III-5 Nombre de médicaments prescrits par ordonnance

Le nombre moyen de médicaments prescrits par ordonnance était trois (3).

**Tableau XIII: Répartition des patients selon le nombre de médicament**

Nombre de médicament	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1	5	2,90
2	9	5,23
3	78	45,34
4	48	27,90
5	25	14,53
6	7	4,10
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

### III-6 Forme galénique des CTA

La majorité des CTA administrée aux patients se présentaient sous forme de comprimé (84,61%) (Tableau XIV).

**Tableau XIV: Répartition des patients selon la forme galénique.**

Forme galénique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Comprimé	346	88,70
Suspension	40	10,25
Gélule	4	1,05
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### **III-7 Posologie des CTA**

La majorité de nos sujets ont respecté la posologie de prise des CTA soit une proportion de **80%**.

**Tableau XV : Répartition des patients selon la posologie**

<b>Posologie</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Respect des posologies</b>	<b>312</b>	<b>80</b>
<b>Non respect des posologies</b>	<b>78</b>	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>390</b>	<b>100</b>

### **III-8 Médicaments associés au traitement**

La majorité des patients avaient pris une thérapeutique associée à un antipaludéen (92%).

Les médicaments associés étaient essentiellement les antalgiques ou antipyrétiques (74%) et les vitamines ou fortifiants (65%) (Tableau XVI).

La rubrique Autre était constituée de : **expectorant, antispasmodique, corticoïde, antiulcéreux et myorelaxant.**

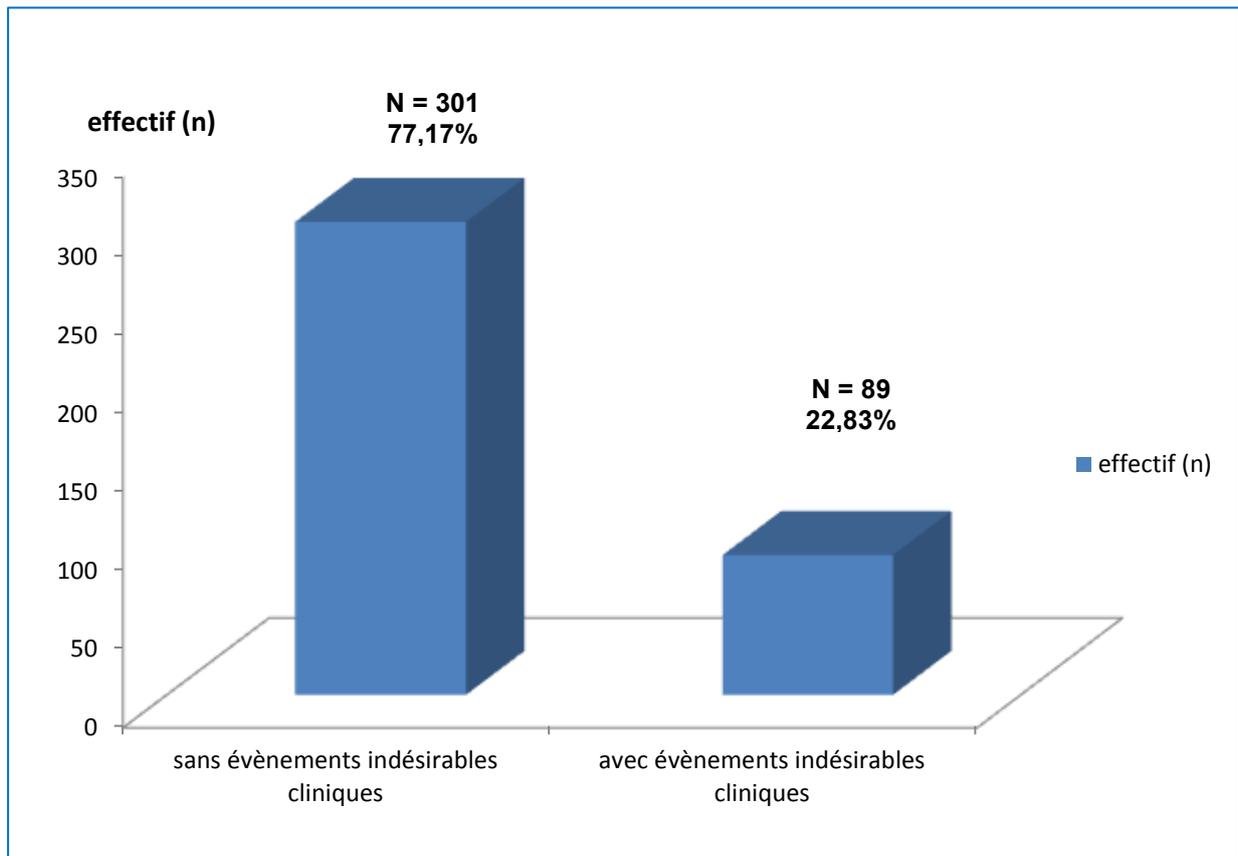
**Tableau XVI : Répartition des patients selon les médicaments associés au traitement**

<b>Médicaments associés</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Antalgiques / Antipyrétiques</b>	<b>276</b>	<b>74</b>
<b>Vitamines / Fortifiants</b>	<b>243</b>	<b>65</b>
<b>Antianémiques</b>	97	26,09
<b>Antiallergiques</b>	35	9,61
<b>Antibiotiques</b>	56	15,38
<b>Antiparasitaires</b>	81	22,25
<b>Antiémétiques</b>	75	20,6
<b>Autres</b>	122	33,51

#### IV- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES.

##### IV-1 Evènements indésirables cliniques au sein de la population

Sur les 390 patients retenus pour l'étude, **89** patients ont présenté des événements indésirables cliniques après l'administration d'une CTA soit une proportion de **22,83%** (Figure 23).



**Figure 23** : Répartition des évènements indésirables cliniques au sein de la population

#### **IV-2 Événements indésirables cliniques observés de J<sub>1</sub> à J<sub>7</sub>**

Au premier jour du traitement (Jour 1) **48** patients ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **12,3%**.

Au deuxième jour du traitement (Jour 2), **27** patients ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **6,92%**.

Du troisième au cinquième jour (Jour 3 à jour 5), nous avons constaté une réduction de la fréquence des événements indésirables cliniques.

A partir du sixième jour, aucun événement indésirable clinique n'a été observé.

**Tableau XVII : Fréquence journalière des événements indésirables cliniques**

<b>Jours</b>	<b>Événements indésirable cliniques</b>	
	<b>Effectif(n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Jour 1</b>	<b>48</b>	<b>12,3</b>
<b>Jour 2</b>	<b>27</b>	<b>6,92</b>
<b>Jour 3</b>	<b>8</b>	<b>2,05</b>
<b>Jour 4</b>	<b>5</b>	<b>1,28</b>
<b>Jour 5</b>	<b>1</b>	<b>0,25</b>
<b>Jour 6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Jour 7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>22,83</b>

### **IV-3 Fréquence d'apparition des événements indésirables cliniques des CTA**

Les principaux événements indésirables cliniques rapportés sont : les nausées (20,22%) ; les vomissements (13,48%), les céphalées (11,23%) ; les diarrhées (8,98%), les douleurs abdominales (6,74%) et les prurits (6,74%).

**Tableau XIX : Répartition de la fréquence des événements indésirables cliniques**

<b>Événements indésirables cliniques</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Nausées	18	20,22
Vomissements	12	13,48
Diarrhées	8	8,98
Prurit	6	6,74
Céphalées	10	11,23
Convulsions	3	3,37
Toux	4	4,49
Insomnie	3	3,37
Aphtes	2	2,24
Vertiges	4	4,49
Anorexie	5	5,61
Somnolence	2	2,24
Douleurs abdominales	6	6,74
Asthénie	3	3,37
rhume	3	3,37
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

#### **IV-4 Répartition des événements indésirables cliniques selon le type de trouble**

Les événements indésirables cliniques les plus ressentis par les patients sont :

- **Les troubles digestifs (47,19%)** que sont principalement : les nausées (20,22%) et les vomissements (13,48%) ;
- **Les troubles neurologiques (24,71%)** avec les céphalées (11,23%).

**Tableau XVIII: Répartition des événements indésirables cliniques selon le type de trouble.**

<b>Type de trouble</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Troubles digestifs</b>	<b>42</b>	<b>47,19</b>
<b>Troubles neurologiques</b>	<b>22</b>	<b>24,71</b>
<b>Troubles cutanés</b>	<b>6</b>	<b>6,74</b>
<b>Troubles respiratoires</b>	<b>6</b>	<b>6,74</b>
<b>Troubles généraux</b>	<b>6</b>	<b>6,74</b>
<b>Troubles métaboliques</b>	<b>5</b>	<b>5,61</b>
<b>Troubles buccaux</b>	<b>2</b>	<b>2,26</b>
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

#### **IV-5- Evènements indésirables cliniques selon le sexe**

La majorité des patients qui ont présenté les évènements indésirables étaient de sexe masculin (**52,8%**).

La différence est statistiquement non significative entre les évènements indésirables cliniques selon le sexe.

**(khi-deux = 0,01 ; P=0,91).**

Il n'existe pas d'association significative entre les évènements indésirables cliniques et le sexe.

#### **Tableau XX: Répartition des évènements indésirables cliniques**

**Selon le sexe**

<b>Sexe</b>	<b>Evènements indésirables cliniques</b>	
	<b>Oui (n,%)</b>	<b>Non (n,%)</b>
<b>Homme</b>	<b>47 (52,80)</b>	<b>163 (54,15)</b>
<b>Femme</b>	<b>42(47,2)</b>	<b>138 (45,85)</b>
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

**(khi-deux = 0,01 ; P=0,91).**

#### **IV-6 Événements indésirables cliniques selon l'âge**

Les sujets adultes ont plus présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **74,16%**.

Il existe une association significative entre la survenue des événements indésirables cliniques et l'âge.

(khi-deux = 7,59 ;  $P=58.10^{-4}$ ).

**Tableau XXI : Répartition des événements indésirables cliniques selon l'âge**

Age (années)	Evènements indésirables cliniques	
	Oui (n,%)	Non (n,%)
Enfants	23 (25,84)	39 (12,95)
Adultes	<b>66 (74,16)</b>	<b>262 (87,05)</b>
Total	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

(khi-deux = 7,59 ;  $P=58.10^{-4}$ ).

#### **IV-7 Evènements indésirables cliniques selon la CTA.**

Le tableau **XXII** ci-dessous montre que les combinaisons thérapeutiques à base de dérivé d'artémisinine (CTA) ayant présentées plus d'événements indésirables étaient :

- La combinaison Artésunate + Amodiaquine (AS/AQ) : **28,08%** ;
- La combinaison Artésunate + Mefloquine (AS/MQ) : **20,22%**.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au type de CTA.

(khi-deux = 62,82 ; P = 10<sup>-5</sup>)

**Tableau XXII : Répartition des évènements indésirables cliniques selon la CTA.**

CTA	Evènements indésirables cliniques	
	Oui (n,%)	Non (n,%)
AS+AQ	25 (28,08)	80 (26,57)
AS+MQ	18 (20,22)	12 (3,98)
A+L	15 (16,85)	157 (52,15)
DHA+PPQ+TMP	12 (13,48)	32 (10,63)
DHA+PPQ	10 (11,23)	5 (1,66)
AS+SP	9 (10,11)	15 (4,98)
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

(khi-deux = 62,82 ; P = 10<sup>-5</sup>)

#### **IV-8 Événements indésirables cliniques selon le mode de délivrance**

Le **tableau XXIII** montre que les patients ayant achetés une CTA spontanément ont présenté des événements indésirables cliniques, soit une proportion de **48,31%**.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au mode de délivrance.

(khi-deux= 38,22 ; P = 10<sup>-5</sup>).

**Tableau XXIII : Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de délivrance.**

Mode de délivrance	Événements indésirables cliniques	
	Oui (n,%)	Non (n,%)
Demande spontanée	43 (48,31)	55 (18,28)
Conseil du pharmacien	27 (30,35)	93 (30,89)
Prescription médicale	19 (21,34)	153 (50,83)
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

(khi-deux= 38,22 ; P = 10<sup>-5</sup>).

#### **IV-9-Événements indésirables cliniques des CTA selon le mode de prise**

Les patients n'ayant pas respectés le mode de prise des CTA ont plus présenté d'événements indésirables cliniques soit une proportion de **61,79%**.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au mode de prise.

(khi-deux = 186,23 ; P = 10<sup>-5</sup>).

**Tableau XXIV: Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de prise.**

Mode de prise	Événements indésirables cliniques	
	Oui (n,%)	Non (n,%)
Pendant ou Après le repas	34 (38,21)	296 (98,33)
Avant le repas	<b>55 (61,79)</b>	5 (1,67)
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

(khi-deux = 186,23 ; P = 10<sup>-5</sup>).

#### **IV-10-Événements indésirables cliniques des CTA selon le respect de la posologie**

Les patients n'ayant pas respecté la posologie de prise des CTA ont le plus présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **64,04%**.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée à la posologie de prise des CTA.

**(khi-deux = 136,27 ; P = 10<sup>-5</sup>).**

**Tableau XXV: Répartition des événements indésirables cliniques selon le respect de la posologie**

<b>Posologie</b>	<b>Événements indésirables cliniques</b>	
	<b>Oui (n,%)</b>	<b>Non (n,%)</b>
<b>Respect de la posologie de prise</b>	32 (35,96)	280 (93,02)
<b>Non respect de la posologie de prise</b>	<b>57 (64,04)</b>	21 (6,28)
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>	<b>301 (100)</b>

**(khi-deux = 136,27 ; P = 10<sup>-5</sup>).**

## V- SUIVI DE L'ÉVOLUTION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES

Les événements indésirables cliniques observés ont nécessité un traitement médical avec **48** patients soit une proportion de **53,93%**.

Une régression sans traitement médicale a été observée avec **38** patients soit une proportion de **42,69%**.

Une absence de régression sous traitement a été observée avec **3** patients soit une proportion de **3,38%**.

**Tableau XXVI : Suivi de l'évolution des événements indésirables cliniques**

<b>Evolution des événements indésirables cliniques</b>	<b>Effectifs(n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Régression sous traitement</b>	<b>48</b>	<b>53,93</b>
<b>Régression sans traitement</b>	<b>38</b>	<b>42,70</b>
<b>Absence de régression sous traitement</b>	<b>3</b>	<b>3,37</b>
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

## **VI- MEDICAMENTS UTILISES POUR LE TRAITEMENT DES EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES DES CTA**

Les **antiémétiques** constituaient la classe thérapeutique la plus utilisée pour le traitement des événements indésirables cliniques des CTA avec une proportion de **25%**.

**Tableau XXVII : Médicaments utilisés pour le traitement des événements indésirables cliniques**

<b>Médicaments</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Antiémétique</b>	<b>12</b>	<b>25</b>
<b>Antalgique</b>	<b>8</b>	<b>16,66</b>
<b>Antiallergique</b>	<b>5</b>	<b>10,41</b>
<b>Multivitamines</b>	<b>3</b>	<b>6,25</b>
<b>Antibiotique</b>	<b>6</b>	<b>12,5</b>
<b>Anti-inflammatoire</b>	<b>5</b>	<b>10,41</b>
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>



# DISCUSSION

Les recommandations de l'OMS relatives à l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques (CTA) pour le traitement curatif du paludisme suscitent beaucoup d'espoir en terme de succès thérapeutique. Cependant, peu d'études de pharmacoépidémiologie accompagnent ces recommandations. Il est donc légitime de se soucier des événements indésirables cliniques que pourraient provoquer les CTA dans la population.

Nous avons alors entrepris une étude ayant eu pour objectif principal de collecter les événements indésirables cliniques liés à l'utilisation des CTA dans les officines privées de pharmacie dans la commune de Cocody (district d'Abidjan.)

Notre travail réalisé sur 390 patients ayant reçu des CTA durant notre période d'étude a révélé au total 89 cas d'événements indésirables cliniques.

## **I- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE**

Dans notre population d'étude, les patients adultes étaient les plus nombreux (**84,10%**). Les adultes de la tranche d'âge [**35-45**] ans étaient les plus représentés (**41,94%**) avec un âge moyen de **35 ans**.

Notre étude a inclus **210** hommes (**54%**) et **180** femmes (**46%**) soit un sex-ratio de **1,01**. Ce résultat concorde avec celui de **KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010]** dans une étude portant sur les effets indésirables des CTA en relais après administration des sels de quinine en 2009 à Abidjan a rapporté un sex-ratio de **1,01**. Mais diffère de celui d'**ALLABI [ALLABI, 2011]** sur la pharmacovigilance active des CTA au Bénin en 2011 qui a rapporté un sex-ratio de **1,0**.

Notre étude a révélé que **54,87%** des patients avaient un niveau d'étude supérieur. La majorité de ces patients étaient censés comprendre et respecter les

posologies des médicaments et nous rapporter les événements indésirables ressentis après la prise des CTA.

## II PARAMETRES THERAPEUTIQUES

Notre étude nous a permis de recenser les CTA utilisées dans le traitement du paludisme simple [Annexe 1].

En effet, l'association **Artémether-Luméfantrine (A/L)** a été la plus distribuée (**44,10%**) suivie de l'association **Artésunate-Amodiaquine (AS/AQ)** (**26,92%**). Ces résultats se rapprochent de ceux de **KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010]** en 2010 à Abidjan rapporte que l'association **Artémether-Luméfantrine** a été la plus distribuée (**50,42%**) suivie de l'association **Artésunate-Amodiaquine** (**34,47%**). Ils diffèrent de ceux d'**ALLABI [ALLABI, 2011]** en 2011 au Bénin a rapporté que les CTA les plus distribuées étaient respectivement l'association **Artémether-Luméfantrine** (**78%**) suivie de l'association **Artésunate-Amodiaquine** (**15%**).

Nous constatons que le protocole du programme national de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire n'est pas respecté car il préconise l'association **Artésunate-Amodiaquine** en première intention et l'association **Artémether-Luméfantrine** en deuxième intention.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'association **Artésunate-Amodiaquine** présente des événements indésirables cliniques sévères à cause de la molécule d'**Amodiaquine** connue dans la littérature par ses événements indésirables cliniques désagréables donc entraînant une mauvaise observance thérapeutique. [PAUL, 2010]

D'autre part, à cause de la présence d'Amodiaquine et de Mefloquine dans certaines associations antipaludiques car sont connues dans la littérature par leurs effets indésirables cliniques sévères. [DIE KACOU, 2009]

### III- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES

L'administration des CTA a entraîné chez nos patients la survenue d'événements indésirables cliniques (EIC) soit une proportion de **22,83%**.

Ce résultat est supérieur à celui de **YAVO [YAVO, 2009]** dans une étude de pharmacovigilance de l'Artecon® à Abidjan en 2009 et de **PAUL [PAUL, 2010]** dans une étude des événements indésirables cliniques de deux CTA au Mali en 2010 ont rapporté respectivement une fréquence de **14,42%** et **19,53%**. Par contre, notre résultat est inférieur à celui d'**ALLABI [ALLABI, 2011]** qui était de **25%** portant sur la pharmacovigilance active des CTA en 2011 au Bénin.

Cette fréquence élevée des événements indésirables cliniques des CTA dans le cadre de notre étude pourrait se traduire par le mode de recueil des informations qui est de type actif contrairement au mode habituel qui est passif **[ALLABI, 2011]**.

En effet, l'approche passive de collecte des événements indésirables cliniques est basée sur la notification spontanée, donc une diminution de la fréquence des événements indésirables cliniques. En opposition, l'approche active atténue l'impact de la sous-notification et devrait donc augmenter la fréquence des événements indésirables cliniques. Il apparaît alors logique que la fréquence obtenue dans le cadre de notre étude soit supérieure à celle des études antérieures.

Les manifestations indésirables cliniques les plus signalées étaient : **Les troubles digestifs (47,19%)** avec essentiellement les **nausées (20,22%)** et les **vomissements (13,48%)**, **Les troubles neurologiques (24,71%)** avec essentiellement les **céphalées (11,20%)**.

Nos résultats se rapprochent de ceux de **KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010]** où les troubles digestifs et neurologiques étaient les événements indésirables cliniques les plus dominants avec respectivement une proportion de **45,6%** et **24%**.

Les Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques (CTA) qui avaient provoqué plus d'événements indésirables cliniques étaient :

l'association **Artésunate-Amodiaquine (28,08%)** suivie de l'association **Artésunate-Méfloquine (20,22%)**.

Nos résultats sont similaires à ceux de YAVO [YAVO, 2010] et KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010] qui ont rapporté que les CTA présentant plus d'événements indésirables cliniques étaient l'association

**Artésunate-Amodiaquine** et l'association **Artésunate-Méfloquine**, mais différent de celui de PAUL [PAUL, 2010] avec l'association **Artésunate-Amodiaquine** suivie de l'association **Artésunate-Sulfadoxine/pyriméthamine**.

Ceci pourrait s'expliquer par le non respect des bonnes pratiques d'utilisation des CTA.

Nous constatons que la survenue des événements indésirables cliniques est liée au type de CTA car  $P = 10^{-5}$  ( $P < 0,05$ ).

Certains facteurs thérapeutiques seront également à l'origine de la survenue des événements indésirables cliniques des CTA, se sont : la demande spontanée d'une CTA (l'automédication), le non respect des prises et de la posologie des CTA.

Par ailleurs, une information, sensibilisation et éducation des professionnels de santé et surtout de la population quant aux respects des bonnes pratiques d'utilisation CTA s'avèrent nécessaire afin de réduire considérablement la survenue des événements indésirables cliniques des CTA.

L'évolution des événements indésirables cliniques a été favorable pour la majorité des patients mais **53,93%** des patients ont bénéficié d'un traitement correcteur par la prise des médicaments **antiémétiques (25%)**.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des événements indésirables cliniques ont été d'intensité modérée et souvent compatible avec les symptômes paludéens.

En dehors des trois patients dont on a obtenu une absence de régression sous traitement (**3,98%**), nous n'avons pas recensé des cas d'événements indésirables cliniques graves.



# CONCLUSION

Face à l'émergence des souches de *Plasmodium falciparum* résistant aux antipaludiques usuels et dans un souci de protéger les nouvelles molécules utilisées en monothérapie, l'OMS préconise l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine (CTA) en première intention.

Les événements indésirables cliniques des CTA sont bien connus par les scientifiques et ont été décrits dans la littérature.

C'est à cet effet que notre étude a porté sur la collecte des événements indésirables cliniques des CTA dans les officines privées de pharmacie dans la commune de Cocody (District d'Abidjan).

Au total, **390 patients** ont fait l'objet de notre étude dont **89** ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **22,83%**. L'étude a montré que certains événements indésirables cliniques étaient associés à l'usage des CTA.

Dans **47,19%** des cas, les **troubles digestifs** ont été les événements indésirables cliniques les plus signalés avec principalement les **Nausées (20,27%)** et les **vomissements (13,48%)**.

Ces perturbations étaient en majeure partie observées avec l'association **Artésunate + Amodiaquine (28,08%)** et l'association **Artésunate + Mefloquine (20,22%)**.

Il est donc important de faire une étude à grande échelle afin de sensibiliser et de prévenir la population sur les événements indésirables cliniques qui pourraient entraîner le mauvais usage des CTA.



**RECOMMANDATIONS**

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

**- Aux autorités sanitaires**

- Renforcer la commission de pharmacovigilance.
- Réaliser une étude de grande envergure sur les événements indésirables cliniques des CTA à l'échelle nationale.
- Réaliser une étude d'imputabilité des événements indésirables cliniques.
- Sensibiliser les professionnels de la santé et le grand public aux dangers liés à la mauvaise utilisation des CTA.

**- Aux professionnels de la santé**

- Prescrire les antipaludiques selon les recommandations OMS-PNLP en Côte d'Ivoire pour éviter les phénomènes de résistance.
- Appliquer les bonnes pratiques d'utilisation des CTA.
- Donner des conseils à l'observance.

**- Aux patients**

- Consulter un médecin ou pharmacien avant tout traitement antipaludique.
- Respecter la posologie des médicaments.
- Eviter l'automédication.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

**1- ABOUBAKRY SOUMARE**

Evaluation de l'usage rationnel des médicaments du traitement de l'accès palustre simple auprès des professionnels de santé et des patients.

**2- ACKRA K. S.**

Etude comparative de quatre techniques de diagnostic biologique du paludisme utilisées en Côte d'Ivoire : Goutte épaisse, Frottis sanguin, QBC test et Parasight-F test. Th. Pharm. Abidjan, 2006, **520**, 143p.

**3- ADISA R, FAKEYE TO, DIKE D**

Evaluation of adverse drug reaction to artémisinine-based combination therapy in a Nigerian University Community. Trop J Pharm. Res. 2008; 7: p. 937-44

**4- AGBABIAKA TB, SAVOVIC J, ERNST E**

Methods for causality assessment of adverse drug reactions. Drugsaf. 2008; 31: p. 21-37

**5- AKAFFOU F**

Le marché des antipaludiques en Côte d'Ivoire de 2001 à 2007 : évaluation de l'application des recommandations du PNLP. Thèse Pharm. 2008. N°1272

**6- ALAE-EDDINE GATI**

Paludisme

[Consulté le 28/09/2010]

<<http://cours.de.parasitologie.ifrance.com/Parasites/html>>

**7- ALLABI AC, KANMADAZOD**

Pharmacovigilance active des combinaisons thérapeutiques antipaludiques (CTA) au Bénin

Pharm. Biol, vol.12, N°2. 2011, pp.31-39

**8- ALPHA MOHAMED KABA**

Etude de la prescription et de la consommation des médicaments en médecine d'entreprise

Thèse. Pharm : Bamako, 2008, N°1075

**9- ARTEMISIA ANNUA**

(consulté le 20/09/2009) <http://www.acp-paludisme.org/plante-contre-paludisme.html>.

**10- ATTOGBAIN M**

Médicaments antipaludiques délivrés dans les officines privées de pharmacie des villes de Grand-Bassam, Bonoua, Aboisso et Adiaké : étude de la qualité de traitement. Thèse Pharm. 2006. N°1134

**10- AUBRY P**

Paludisme : Actualités 2009. (consulté le 29/09/09). Disponible sur <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm>

**11- AVI KADJO TANGUY**

Analyse descriptive et comparative de six tests de diagnostic rapide du paludisme évalués en Côte d'Ivoire. 119p.  
Th. Pharm. Abidjan : 2008, 1235

**12- BAKAYOKO A**

Impact pharmaco-économique des effets indésirables médicamenteux dans les services d'urgence des CHU de Cocody, de Yopougon et de la PISAM. Thèse Méd. 2009. N°4961.

**13- BASCO L-K.**

Nouveaux médicaments antipaludiques disponibles en Afrique. Bull Liais Doc OCEAC, 2001, **34**, 43-9

**14- BUREAU NATIONAL D'ETUDE TECHNIQUE ET DE DEVELOPPEMENT.** Abidjan

Présentation générale de la commune de Cocody : Abidjan : BNETD, 1997

**15- BRUNEEL F, VALON F**

Fièvre bilieuse hémoglobinurique (Consulté le 29/09/10) Disponible sur <http://www.srlf.org/pos/prise-charge-therap/infectiologie/palu6.html>

**16- CARMES E.**

Coartem. Un point à l'été 2005 : Antipaludiques à base d'Artémisinine

**17- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION**

Cycle évolutif du *plasmodium*. (Consulté le 13/05/2010)  
<<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>>

- 18- COLLEGE DES UNIVERSITAIRES DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES. E PILLY :**  
Maladies Infectieuses et Tropicales. 21<sup>e</sup> éd. Paris : CMIT, 2008, 522-529
- 19- CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la santé et de l'hygiène publique**  
Nouveau schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme. Arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010.
- 20- CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la santé et de l'hygiène publique**  
Santé/lutte contre le paludisme-115 milliards de F CFA pour le contre le fléaux en Côté d'Ivoire  
Abidjan: MSHP, 5 février 2010
- 21- COULIBALY OUSMANE BAKARY**  
Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la Chloroquine et l'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire national de la santé. 79p.  
Th. Pharm : Bamako, 2002, 18
- 22- COURS DE MEDECINE LEGALE**  
Critère d'imputabilité des accidents d'origine médicamenteuse (consulté le 23/09/09) Disponible sur : <http://www.medix.free.fr/sim/imputabilité-medicamenteuse.php>
- 23- CYCLE EVOLUTIF DU PALUDISME**  
(Consulté le 20/09/09) <http://www.pasteur.mg/spip.php?article296>
- 24- DELUOL A M., LEVILLAYER H., POIROT J L.**  
Diagnostic du paludisme [Internet]. Disponible sur :  
[http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc\\_10811.htm](http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc_10811.htm). mars 2008
- 25- DIE-KACOU H, KAMAGATE M, BAKAYOKO A, YAVO JC, DAUBREY-POTEY T, GNIONSAHE D A**  
Facteurs associés au risque d'effets indésirables graves et inattendus des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA). 6<sup>e</sup> colloque scientifique de biologie, santé publique et sciences pharmaceutiques. 30-31 juillet 2009.

- 26- D. MAÏGA, ADIAWARA, M. D**  
Evaluation de la prescription nationale et de la dispensation des médicaments au Mali.  
Revue d'épidémiologie et de santé publique, Décembre 2006
- 27- FOFANA ABOUBAKAR SIDIKI**  
Contrôle de qualité des combinaisons CAT (Amodiaquine-Artésunate) utilisées en pédiatrie en Côte d'Ivoire  
Thèse. Pharm : Abidjan, 2012,
- 28- GBANGBO E.**  
Efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans la prise en charge du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de moins de 5 ans dans le district d'Abidjan (Abobo).  
Thèse. Pharm : Abidjan, 2006, 1096, 88 P.
- 29- GENTILINI M., DUFLO B.** Médecine tropicale. In : BELO A., RANAIVOSON G. Surveillance épidémiologique du paludisme instable. Cahier Santé, 1993, **3**, 247-55
- 30- GNIONSAHE DA, LAGOU DA, TIA WM**  
Etude prospective, de 1990 à 2005, des facteurs épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec hémolyse et hémoglobinurie au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* (PPf) en côte d'Ivoire. Neph, Ther. 2007. P. 226
- 31- GUEVARD E, AGUEMON A**  
Deux hépatites fulminantes survenues au cours d'un traitement curatif par l'association artésunate-amodiaquine. Médecine et maladies infectieuses 2009; 39: P. 57-60
- 32- HANCE P., GARNOTEL E., PINA S S., VEDY S.**  
Tests immunochromatographiques du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. Med Trop. 2005 ; **65** :389-93
- 33- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUES. Abidjan**  
Recensement général de la population et de l'habitat (RGPH, 1998)  
Abidjan : INS, 1998

- 34- KARIE S, LAUNAY-VACHER V, ISNARD- BAGNIS C**  
Toxicité rénale des médicaments. 2010. Vol 6, n° 1. P.58-74
- 35- KAMYA M. R., YEKA A., BURKIWA H.**  
Arthemeter/Lumefantrine versus Dihydroartemisinin/Piperaquin for the treatment of malaria : A randomised trial. Plos clin trials 2007 ; 2 : 1371
- 36- KOKO A. L.**  
Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à l'association amodiaquine-Artésunate chez les enfants de 8 mois à 7 ans dans le District d'Abidjan (Abobo) [Thèse Pharm].  
Abidjan : UFR SPB de Cocody ; 2008, 1207.
- 37- KONAN AA**  
Marketing pharmaceutique: étude de marché des antipaludiques à Abidjan (Côte d'Ivoire); place et intérêt en santé publique. Thèse Pharm. Abidjan. 2008. N°1273
- 38- KOUABIZOU M. L. T.**  
Effet indésirables des CTA en relais après administration des sels de quinine dans le traitement du paludisme à PF à l'Hôpital Militaire d'Abidjan (Abobo) [Thèse Pharm] Abidjan : UFR SPB de Cocody ; 2010. N°1437
- 39- KOUADIO K. L.**  
Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Dihydroartémisinine/Pipéraquline (Duocotexcin®) versus Arthémeter/Luméfántrine (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan [Thèse Pharm] Abidjan : UFR SPB de Cocody; 2008, 1212; 97p
- 40- KOUAME JEROME**  
Etude épidémiologique des insuffisances rénales aiguës liées à l'usage des médicaments antipaludiques à Abidjan (Côte d'Ivoire)  
Thèse. Pharm : Abidjan, 2012.
- 41- KOUE REINE DESIREE**  
Contrôle de qualité des médicaments génériques à base de ciprofloxacine commercialisé en Côte d'Ivoire. 68p  
Th. Pharm : Abidjan, 2009, 1356

- 42- KOUONANG KOMGUEP SERGE**  
Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'Artémisinine (Artémether, Artésunate, Dihydroartémisinine)  
Laboratoire National de la Santé  
Th. Pharm : Bamako, 2005, 78
- 43- KRAMO AD**  
Hémolyse aiguë intravasculaire d'origine médicamenteuse au cours du traitement antipaludique : analyse et réflexion à partir de 25 nouvelles observations. Thèse Méd. 2008. N°2449
- 44- LOLA AKOMATSRI**  
Le paludisme en Afrique Subsaharienne  
Première cause de mortalité devant le VIH/SIDA  
[Consulté en septembre 2010]  
<<http://akomatsriloba.blogvie.com>>
- 45- MALARIA : DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE**  
<http://hermes.ffn.up.es/oscar/biologia/malaria.html>  
(consulté 24/06/2007)
- 46- MARTIN DALE**  
The complete drug reference, 34<sup>th</sup> édition.  
London : pharmaceuticalpress 2005. P. 444-63
- 47- MARTIN D., MOUCHET J.** Cycle et biologie des plasmodies. Paris, Ellipses, Universités Francophones 1991, 25-38
- 48- MALVY D., DJOSSOU F ; RECEVEUR R-M., LEBRAS M.**  
Plasmodies, traitement prévention, encycl. Méd. Chir, Paris, maladies infectieuses, 8-507, A<sup>25</sup>, 2001.
- 49- MOUCHET J., CARNEVALE P.**  
Les vecteurs et la transmission. In : Biodiversité du paludisme dans le monde, John LibbeyEurotest, 2004.

- 50- NIAMKE N. F.**  
Efficacité et tolérance de l'association Artésunate/Amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 83 mois en zone de paludisme stable )à Abobo, dans le district sanitaire d'Abidjan. [Thèse Pharm]Abidjan : UFR SPB de Cocody ; 2009, **1290** ; 98p
- 51- N'DOUA S**  
Consommation des antipaludiques dans les officines privées de pharmacie de la ville d'Abidjan. Thèse Pharm. 2005. N°283
- 52- N'GOTTA KJ**  
Place des dérivés du Qinghaosu dans le traitement du paludisme à Abidjan (Côte d'Ivoire). Thèse pharm. 2002. N°117
- 53- N'DRI E.**  
Etude pharmaco-économique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique Thèse Méd. 2009. N°4953
- 54- OURA A. M.**  
Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfalène/pyriméthamine/amodiaquine versus luméfantine/artémether dans le traitement du paludisme non compliqué à plasmodium falciparum dans le district d'Abidjan. 117 p.  
Thèse.pharm : Abidjan, 2007, 1181
- 55- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève.**  
Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme  
Genève : OMS 2011. 219p.
- 56- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève**  
Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme  
WHO/HTM/2010. 1108  
Genève : OMS 2010. 282p.
- 57- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève**  
Soixante-quatrième assemblée mondiale de la santé point 13.10 de l'ordre du jour provisoire A<sub>64</sub> /197. Avril 2011 : rapport du secrétariat  
Genève : OMS, 2011. P.4

- 58- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**  
Utilisation des tests de diagnostic rapide du paludisme.  
[www.who.int/malaria/docs/RDguidelines.fr.pdf](http://www.who.int/malaria/docs/RDguidelines.fr.pdf) [consultée en Décembre 2008]
- 59- PAUL MARIE BELLO**  
Etude de la fréquence des effets indésirables de deux CTA au centre de santé de référence de NioNo  
Thèse. Phram : Bamako, 2010, 1326
- 60- P. BRASSEUR.**  
Efficacité et tolérance de l'association Artésunate/Amodiaquine pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Sénégal de 2000 à 2005. Bull Soc PathExot, 2007, **100**, 65-93
- 61- PETERS W.**  
Les antipaludiques : situation actuelle et perspectives.  
Cahier santé, 1993, 3, 302-7
- 62- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.**  
Nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire : Abidjan, 2010.
- 63- PROGAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME**  
Situation épidémiologique du paludisme en 2004 en Côte d'Ivoire.  
Abidjan : Atelier de formation du PNLP, 2005 : 6-13
- 64- SALIM ABDULLA**  
Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in Africa infants and children with uncomplicated malaria: a randomized, single-blind, multicentre trial.  
Lancet. 2008, November 22, 372 (6952) : 1819-1827
- 65- SAMY, S.**  
Apport des études pharmacoépidémiologiques dans l'évaluation du risque thérapeutique au Maroc  
Revue du rhumatisme, 2011, 73 (10-15) ; 1018-1020

- 66- SANOFI-AVENTIS**  
Echantillon 1<sup>TM</sup> (artesunate/amodiaquine)  
Première association à dose fixe antipaludique à obtenir la préqualification de l'OMS [Consulté en octobre 2010]  
<<http://www.Sanofiaventis.com>>
- 67- SARAKA K. S.**  
Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate-Amodiaquine (Camoquin plus®) versus **Artémether-Luméfantine** (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan. [Thèse Pharm]. Abidjan : UFR SPB de Cocody ; 2008, **1402**
- 68- SNOW RW**  
Le paludisme chez les enfants, [consulté en mai 2010]  
<<http://www.clicmali.org/sante/palu-kids.html>>
- 69- SYNDICAT NATIONAL DES PHARMACIENS PRIVES DE COTE D'IVOIRE (SNPPCI)**  
[www.snppci.net](http://www.snppci.net)
- 70- VIDALE 2011**
- 71- WIKIPEDIA**  
Les différents types de paludisme  
[Consulté en mai 2010]  
<<http://fr.wikipedia.org/wiki/paludisme>>
- 72- WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Malaria treatment guideline. WHO, Geneva, 2012
- 73- WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
The safety of medicines in public health programs pharmacovigilance an essential tool. WHO, Geneva, 2011
- 74- YAVO JC ; KAMAGATE**  
Etude de pharmacovigilance : DHA + PQP (Artecom)  
UFR Sciences Médicales : Abidjan, 2009, 3295 p

- 75- **YING Li, YU-LIN Wu.** Special Conference. How Chinese scientists discovered Quinghaosu (Artemisinin) and developed its derivatives ? What are the futures perspectives ? Méd Trop, 1998, (58), N°3, P9, Genève, OMS, 1994, 274p.



**ANNEXES**

***ANNEXE 1 :  
REPARTITION DES  
OFFICINES  
SELECTIONNEES SELON LES  
SECTIONS***

<b>Répartition des officines</b>	<b>Nombre d'officines</b>	<b>Nombre d'officines à tirer</b>	<b>Nombre de clients par officine</b>	<b>Total</b>
<b>Section 1</b>	15	5	20	100
<b>Section 2</b>	18	5	20	100
<b>Section 3</b>	16	5	20	100
<b>Section 4</b>	16	5	20	100
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>400</b>

***ANNEXE 2 :  
QUELQUES CTA  
RENCONTREES SUR LE  
MARCHÉ IVOIRIEN***

**Quelques CTA rencontrées sur le marché pharmaceutique ivoirien  
[KOUABIZOU, 2009]**

Nom de marque	Composition (DCI)	dosage	Présentation	
			forme galénique	posologie
<b>Duo-cotecxin®</b>	Dihydroartémisinine (DHA) Piperaquine (PQP)	DHA = 40 mg PQP = 320 mg	Comprimé (cp)	Ad J1 : 3 cp J2 : 3 cp J3 : 2 cp
<b>Darte-Q®</b>	DHA PQP	DHA = 40 mg PQP = 320 mg	Gélules	Initiale : 2gél 6è h : 2 gél 24è h : 2 gél 32è h : 2gél
<b>Malacur®</b>	DHA Pipéraquline	DHA = 40 mg PQP = 320 mg	Comprimé	Initiale : 2 cp 8è h : 2 cp J2 : 2 cp J3 : 2 cp
<b>Artediam®</b>	ATS AMQ	ATS = 100 mg AMQ = 300 mg	Comprimé	J1: 2 cp J2: 2 cp J3: 2 cp
<b>Coarsucam®</b>	Artésunate (ATS) Amodiaquine (AMQ)	25-50-100 mg 67,5-135-270 mg	Comprimé	AdEnft 1 cpx2/j 1 cp/j (pdt 3 jours)
<b>Larimal®</b>	ATS AMQ	ATS = 50 mg AMQ = 153,1 mg	Comprimé	J1: 4 cp+4 cp J2: 4 cp+4 cp J3: 4 cp+4 cp
<b>Camoquin-plus®</b>	ATS AMQ	ATS = 200 mg AMQ = 600 mg	Comprimé	(1 cp + 1cp)/j (Pdt 3 jours)
<b>Artequin®</b>	ATS Méfloquine (MFQ)	ATS = 200 mg MFQ = 250 mg	Comprimé	J1 :1+1 cp J2 : 1+1 cp J3 : 1+1 cp
<b>Lufanter®</b>	Artémether (ATR) Luméfántrine (LUM)	ATR = 40 mg LUM = 240 mg	Comprimé	Initiale: 2 cp 8è h: 2 cp 24è h: 2cp 48è h: 2 cp
<b>Coartem®</b>	ATR LUM	ATR = 20 mg LUM = 120 mg	Comprimé	Initiale: 4 cp 8è h: 4 cp 24è h: 4 cp 48è h: 4 cp
<b>Artefan®</b>	ATR LUM	ATR = 20 mg LUM = 120 mg	Comprimé	Initiale: 4 cp 8è h: 4 cp 24è h: 4 cp 48è h: 4 cp
<b>Cofantrine®</b>	ATR LUM	ATR = 20 mg LUM = 120 mg	Comprimé	J1: 4 cpx2 J2: 4 cpx2 J3: 4 cpx2
<b>Artedar®</b>	ATS Sulfadoxine/ Pyriméthamine (SP)	ATS = 50 mg SULF = 500 mg PYR = 25 mg	Comprimé	J1: initial 2 cp 2 cp J2: 2 cp J3: 2 cp
<b>Coarinate®</b>	ATS Sulfaméthopyrazine/ Pyriméthamine	ATS = 200 mg SULFP = 500 mg PYR = 25 mg	Comprimé	J1: 1+1 cp J2: 1+1 cp J3: 1+1 cp
<b>Artecom®</b>	DHA PQP Triméthoprime (TMP)	DHA = 32 mg PQP = 320 mg TMP = 90 mg	Comprimé	J1: initial: 2 cp 8è h: 2 cp J2: 2 cp matin 2 cp soir

*ANNEXE 3 :  
FICHES D'ENQUÊTE*

**I- ASPECT SOCIO-DEMOGRAPHIQUE**

FICHE N°

NOM ET PRENOM.....

AGE .....

SEXE: M  F

POIDS:

CONTACT TELEPHONIQUE : .....

NIVEAU PROFESSIONNEL :

AUCUN	<input type="checkbox"/>	ELEVE	<input type="checkbox"/>
ETUDIANT	<input type="checkbox"/>	COMMERÇANT	<input type="checkbox"/>
FONCTIONNAIRE	<input type="checkbox"/>	AUTRES	<input type="checkbox"/>

NIVEAU D'INSTRUCTION :

AUCUN	<input type="checkbox"/>	SECONDAIRE	<input type="checkbox"/>
PRIMAIRE	<input type="checkbox"/>	SUPERIEUR	<input type="checkbox"/>

**II- ASPECT ETHIQUE**

	PERSONNEL	SOUS-COUVERT
CONSENTEMENT ECLAIRE		NOM : .....
		PRENOMS : .....

**III- ASPECT CLINIQUE**

PÂLEUR

ASTHENIE

FIEVRE

DOULEURS ABDOMINALES

FRISSONS

CONVULSIONS

CEPHALEES

NAUSEES

COURBATURES

VOMISSEMENTS

AUTRES .....

#### **IV- ASPECT THERAPEUTIQUE**

##### **1- CARACTERISTIQUES DES CTA**

	OBSERVATIONS		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
NON COMMERCIAL			
DCI			
PRESENTATION (Forme galénique)			
DOSAGE			
POSOLOGIE			
DEBUT DU TRAITEMENT (Heure)			
FIN DU TRAITEMENT (Heure)			
MODE DE PRISE (au repas/dehors repas)			
PRESCRIPTION (médecin infirmier)			
CONSEIL DU PHARMACIEN			
DEMANDE SPONTANEE D'UNE CTA			
NOMBRE DE MEDICAMENT PAR ORDONNANCE			

**2- MEDICAMENTS ADDITIFS AUX TRAITEMENTS**

Antibiotiques.....

Vitamines/Fortifiants .....

Antianémiques .....

Antiémétiques .....

Antalgiques / Antipyrétiques ...

Antiparasitaires.....

AUTRES .....

**V- ASPECTS INDESIRABLES**

**1- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES OBSERVES**

	OBSERVATION						
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
Nausée							
Vomissement							
Diarrhée							
Insomnie							
Vertige							
Céphalées							
Somnolence							
Asthénies							
Anorexie							
Toux							
Prurit							
Autres							

## RESUME

En vue de déterminer les évènements indésirables cliniques des CTA, dans le traitement du paludisme simple, nous avons réalisé une étude descriptive transversale dans les officines privées de pharmacie de juillet 2011 à janvier 2012 dans la commune de Cocody (District d'Abidjan).

Cela nous a permis d'obtenir 390 patients dont 89 ont présenté des évènements indésirables cliniques soit 22,83%.

Les troubles digestives ont été les évènements indésirables cliniques les plus signalés (47,19%) avec principalement les nausées (20,27%) et les vomissements (13,48%).

Ces perturbations étaient en majeure partie observées avec la combinaison Artésunate-Amodiaquine (28,8%) suivie de la combinaison Artésunate-méfloquine (20,22%).

Il est donc important de faire une étude à grande échelle afin de sensibiliser et de prévenir la population sur les évènements indésirables cliniques que pourraient entraîner le mauvais usage des CTA.

**Mots clés**: Evènement s indésirables cliniques, CTA, paludisme, officine de pharmacie.